BULLETIN

de la

Société des Sciences Médicales du Grand-Duché de Luxembourg

N° 3

1995



BULLETIN

de la

Société des Sciences Médicales

du Grand-Duché de Luxembourg

Fondé en 1864

Nº 3
1995

Bulletin de la Société des Sciences Médicales du Grand-Duché de Luxembourg

Publié sous la direction du Conseil d'Administration
de la Société des Sciences Médicales, Section des Sciences Médicales
de l'Institut Grand-Ducal

Le Bulletin de la Société des Sciences Médicales du Grand-Duché de Luxembourg publie des articles en français, en allemand et en anglais. Les auteurs sont priés de remettre leurs manuscrits, dactylographiés en double ou triple interligne et en deux exemplaires, au rédacteur en chef.

Les références, classées par ordre alphabétique, doivent comporter dans l'ordre:

a) Le nom des auteurs et les initiales de leurs prénoms. b) le titre du travail, c) le nom du journal, d) le tome, e) la première page de l'article, f) l'année de parution. Pour les citations d'ouvrages, une référence comportera dans l'ordre, outre les noms des auteurs et le titre du livre: a) la ville, b) l'année de parution, c) le nom de la maison d'édition.

Il est recommandé aux auteurs que les articles soient succincts et, si possible, suivis d'un résumé en anglais. Tous les articles seront lus par le rédacteur et un consultant-spécialiste

Les articles n'engagent que leurs signataires, et sauf avis spécial les opinions exprimées ne reflètent pas nécessairement la position de la Société des Sciences Médicales.

The Bulletin is published two or three times per year and accepts articles in French. German and English. The authors are invited to submit the original copy and a duplicate, typed doublespaced, to the editor. The references, in alphabetical order. should conform to the style of the Index Medicus: Surname and initials of authors. title of article, name of journal, volume number, first page and year.

All the articles, which should be succinct, are reviewed by the editor and a member of the editorial board

Impression: Imprimerie Saint-Paul S.A.

Sommaire

Nomenclature des Laboratoires et firmes ayant annoncé dans le présent volume

Asta Medica
Boehringer Ingelheim
Comptoir Pharmaceutique Luxembourgeois
  Heumann Pharma
Faulding Pharmaceuticals S.A.
Glaxo Belgium S.A.
Hospilux
Integral S.A., Luxembourg
  Madaus, Troponwerke
Lundbeck N.V.
Etablissement Thermal de Mondorf-Etat
Pharmacia
Prophac S.A. Luxembourg
  Boehringer Mannheim, Schwarz Pharma
Roche Pharma S.A.
Smith Kline Beecham
Wyeth S.A.

PERVERSION ET PSYCHIATRIE

DR RAYMOND BORENS,

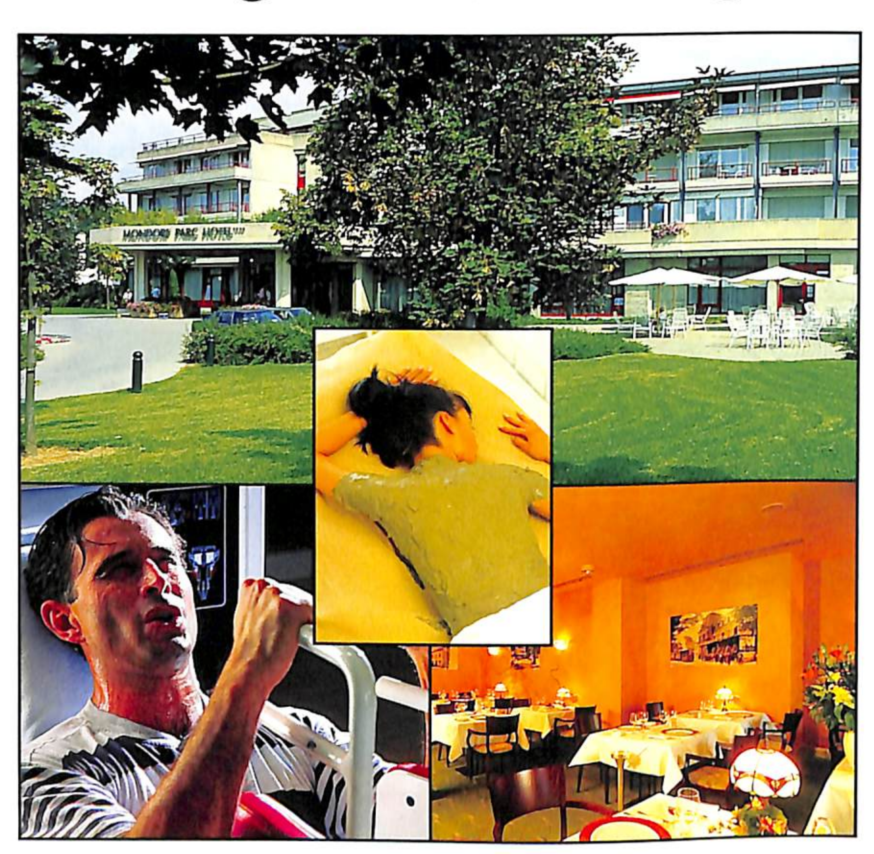
Rütlistraße 47, CH-4051 Bâle
Médecin spécialisé en psychiatrie, membre ordinaire de la Société Suisse de Psychanalyse

Aux deux termes de mon titre, perversion et psychiatrie, il faudra en ajouter un troisième, la violence. Je vais donc essayer d'articuler ces trois concepts en affirmant d'emblée que la violence constitue un terrain de rencontre, un secteur de recoupement entre la psychiatrie et la perversion, car les deux ont leur part de violence qui va s'amplifiant quand ils se rencontrent ou plutôt quand ils se heurtent, quand ils s'entrechoquent. Cette violence que j'estime commune structurellement parlant à la perversion et à la psychiatrie n'est pas une violence qui s'affiche, – ce ne sont pas les souffrances qu'inflige le sadique p. ex. d'un côté, ni les traitements plus ou moins inhumains que la psychiatrie appliquait et continue d'appliquer d'autre part auxquels je pense – mais il s'agit de procédés sournois, discrets et d'autant plus ravageurs: il s'agit de l'élimination, de l'évacuation du sujet.

Avant de passer à la démonstration de cette thèse je voudrais souligner pour ne pas trop déranger les dispositions émotionnelles et affectives de mes auditeurs, que je ne pense nullement mettre sur un même pied psychiatrie et perversion, je voudrais seulement examiner leur point de rencontre, leur point commun qui me semble néanmoins d'une importance non négligeable.

Mais quelle est cette violence dans la perversion, autrement dit, quel est le point commun entre un individu qui pour la satisfaction de ses besoins sexuels se sert d'une panoplie de cuir dont il s'affuble ou dont il affuble sa/son partenaire, un autre individu qui se masturbe dans des dessous féminins qu'il vient de voler sur les fils de linge dans le jardin de sa voisine et un pédophile qui après avoir abusé des enfants les élimine ou un sadique qui inflige des tortures à sa victime? Qu'y a-t-il de commun entre un «triste sire» qui exhibe devant des fillettes sur leur chemin de retour de l'école et un masochiste, tel que l'a décrit de M'Uzan, – un masochiste qui se laisse infliger les pires humilia-

Vitalité, Détente, Villégiature, Prestige





B.P. 52 • L-5601 MONDORF-LES-BAINS
Grand-Duché de Luxembourg
Tél.: (352) 66 12 12 444 • Fax: (352) 66 15 93

capricieuses, ne pouvait pas être accueillie, ni même entendue autrement que comme un appel encourageant à la transgression.

Au cours d'une ultime séance, à peine l'avais-je introduit dans mon bureau, qu'il se précipita pour s'asseoir dans mon propre fauteuil, clamant haut et fort qu'il avait une déclaration capitale à me faire. Alléguant que j'étais resté symptomatiquement sourd à ses récentes suppliques, il me confia d'abord que, pour un temps au moins, il se devait salutairement d'inverser les rôles. Calé au fond de mon fauteuil, il me somma ensuite d'écouter attentivement ce qu'il avait à me dire, m'avisant derechef que même si je ne voulais rien en savoir, mon inconscient en entendrait de toute façon quelque chose: Un vaste éclat de rire suffit ensuite à mettre fin au dernier acte de cette mascarade, à l'issue de laquelle je lui confirmais son rendez-vous pour ‚sa' prochaine séance. – Bien évidemment, il ne revint jamais.»

Je pense que pour porter le diagnostic de perversion il est nécessaire de retrouver la conjonction d'attitudes perverses dans la sexualité et de telles attitudes dans d'autres rencontres. Ceci est pour le psychanalyste une remarque superflue parce qu'évidente étant donné que le sujet se situe par rapport à tous ces objets de manière comparable, ou autrement dit le rapport du sujet à tous ces objets est déterminé par le même fantasme qui soustend ses relations.

Je voudrais maintenant vous expliquer rapidement ce que j'entends par fantasme et en retenir les points susceptibles d'éclairer nos propos sur la perversion.

Le fantasme que j'écrirai à la suite de J. Lacan est un scénario inconscient qui 1° situe le sujet divisé par rapport à son objet, c.-à.-d. qu'il nous permet de déterminer si les objets appartiennent à une série orale ou anale ou autre. Le fantasme retient 2° comment le sujet est marqué par cet objet et par son activité. Il nous dit 3° la localisation de la jouissance et il implique 4° la saisie du sujet dans le registre de la culpabilité.

Sous ces quatre aspects le pervers se distinguera hautement du normal ou du névrotique. En effet pour ce dernier l'objet ou plutôt les objets à la poursuite desquels il se lance auront pour effet de le confronter à sa dépendance, à ses limites, à sa finitude. Il est bien entendu que le névrotique fera subir une certaine violence à ces objets pour les faire rentrer dans son cadre tout comme il se fera un peu de violence pour répondre aux exigences de l'objet. Vous n'avez qu'à regarder les difficultés du couple ou les problèmes que rencontre tout un chacun à son lieu de travail pour vous en rendre compte. En lisant récemment les «Confessions» d'Augustin, j'ai trouvé des détails qui pourront parfaitement illustrer mes propos sur l'objet. Augustin parle de ses premières expériences d'allaitement au sein maternel qu'il assimile à l'expérience du bien tout court. Un peu plus loin il décrit la fameuse scène de l'envie et de la rage qui s'empare d'un enfant assistant à l'allaitement de son puîné. (Conf. I,7, 11). Dans son livre, Augustin ne parlera pas de sa soeur et ne mentionnera son frère qu'en passant. Tous ces indices démontrent une thématique orale chez cet auteur. Or ce qui signe l'existence d'un tel fantasme sur le mode oral, c'est une invocation qu'il adresse à Dieu en disant:... «Dieu, lumière de mon coeur, pain dans la bouche intérieure de mon esprit...» (Conf. I, 13, 21). Que le fantasme ait cette couleur orale ou qu'un objet soit plutôt dérivé de la série anale – pensez à l'homme aux rats de Freud – les places respectives du sujet et de l'objet peuvent être échangées, elles sont en quelque sorte réciproques. L'éthylique ou le toxicomane qui détruit son objet, craint – et il y a tout lieu de le craindre – d'être dévoré à son tour; l'obsessionnel qui a peur de l'agressivité de l'autre en a autant devant la sienne qui pourrait causer du tort à cet autre. C'est en partie cette possibilité de permutation, de changement de place qui est responsable des sentiments de culpabilité qui peu ou prou jouent toujours un rôle.

Or, chez le pervers nous sommes en présence d'un tout autre agencement. Dans son scénario il gardera toujours la même place, il n'en bougera pas. Ce couplage qu'on nous ressasse tout le temps entre le sadisme et masochisme, entre l'exhibition et le voyeurisme, est plutôt du registre de la névrose. Le scénario pervers est un scénario figé, pétrifié dans lequel le sujet tient une place fixe et immuable; il ne passera pas comme le névrosé de l'activité à la passivité et il imprimera la même fixité à son partenaire qui sera obligé de ne pas faire le moindre écart par rapport au texte, de ne pas tâcher de réécrire le scénario. Une telle liberté, une telle initiative de l'objet casserait tout le dispositif, détruirait la fonction protectrice du fantasme mis en acte et confronterait le pervers à ce qu'il désavoue, à savoir son statut de **sujet divisé**. En effet le pervers invertit ou pervertit le sens, la direction du fantasme, il se met à la place de l'objet en obligeant l'autre à affronter sa division. Michel de M'Uzan (In. J. Psycho-Anal-., 1973, 54, 455) a rapporté un cas de masochisme particulièrement frappant et éloquent. Cet homme qui

dans des mises en scène masochistes s'était fait infliger les pires humiliations et les pires mutilations sur son corps, parlait d'une escalation dans les sévices qu'il demandait à son partenaire sadique. Non sans orgueil il rapporta que finalement c'était le sadique qui se dégonflait.

Ce passage au statut d'objet, ce mouvement pour esquiver la position de sujet permettra au pervers de ne pas ressentir de culpabilité. Pour qu'il y ait culpabilité, il faut la présence d'une loi et il faut que cette loi soit reconnue, autrement dit il faut que le sujet en question s'y soumette. Or le pervers, dans les situations dans lesquelles il s'implique ou plutôt est impliqué, introduit sa loi à lui, il y a comme une convenance individuelle de la loi. Il dira: «Ce n'est pas parce que c'est bien que je le fais, c'est parce que je le fais que c'est bien.» Cette introduction et cette imposition de sa propre loi peuvent être vues comme résultat de l'intrication de la position parentale par rapport à la loi et du mode d'élaboration, de la réaction du sujet à cette particularité parentale.

On retrouve en effet dans le couple parental du pervers une constellation qui est très fréquente et qui pourrait être désignée de complaisance maternelle et de complicité paternelle, bref d'une ambiguïté parentale très caractéristique. Une mère qui séduit et dont le regard posé sur l'enfant ne véhicule rien d'une dénonciation mais tout d'une complicité. Une mère qui excitera l'enfant ou lui permettra de s'exciter pour ensuite introduire sur un ton de plaisanterie et sur un mode encore plus prometteur un simulacre de loi en disant: «Ah, si Papa nous voyait!» Un père qui n'aura pas pris sa place ni auprès de la mère, ni auprès de l'enfant, qui laissera faire pour ensuite dans des sortes de décharges affectives élémentaires et primitives signaler sa présence. L'aléatoire de la séduction maternelle et l'imprévisible effet de surprise et de terreur devant les réactions incontrôlées paternelles n'introduira pas pour l'enfant une loi qui sanctionnerait une conduite et qui se laisserait tant soit peu infléchir, mais le confrontera plutôt à une loi naturelle, impitoyable et imprévisible ou en fera une victime de l'Até, du destin aveugle. Pensez à Agamemnon!

C'est cet aspect de loi naturelle qu'on retrouvera très souvent dans les discours du pervers qui se présentera comme une victime de situations ou d'attitudes de l'autre qu'il ne pourra pas éviter, auxquelles il ne pourra pas échapper. Un pédophile dira aisément dans un premier entretien après quelques minutes pendant lesquelles il se présentera comme conscient de sa «faute» que c'est le regard ambigu ou l'attitude vicieuse de l'enfant qui l'aura entraîné malgré lui à des actes pour lesquels il a été envoyé chez le psychiatre.

Comment quelqu'un qui a été exposé à une force de la nature – et le pervers y croit, il ne cherche pas à se déculpabiliser dans le monde par ce discours – pourrait-il éprouver de la culpabilité, c'est plutôt de l'impuissance, de l'inanité de ses efforts, du sentiment d'être livré à une force anonyme qu'il se situera, bref le pervers vit dans un monde tragique et non pas dans un monde de la faute. Et c'est là que le bât blesse pour sa rencontre avec la psychiatrie; cette absence de sentiment de culpabilité sera un des facteurs déterminants qui fera de ces rencontres des rendez-vous manqués. Car la psychiatrie ou plutôt le psychiatre demandera à celui qu'il prendra en charge surtout si ce sujet aura commis un délit ou aura mis en scène ou en acte un fantasme qui comme fantasme ne lui (= au psychiatre) est pas complètement étranger, qu'il éprouve de la culpabilité, qu'il batte sa coulpe, qu'il vienne la tête baissée, qu'il formule une demande.

Cette condition, le névrotique la remplit, il s'y plie de bon gré au début d'un traitement en tout cas. Pour le psychotique la question ne se pose pas en ces termes, il est en deçà de ce monde.

Mais non content de ne rien demander, non content de se référer à un monde tragique en quelque sorte hors la loi, le pervers amènera son vis-à-vis à prendre position, à se situer par rapport à la loi, il l'amènera à dire s'il condamne ou non la pédophilie, s'il pense qu'une sexualité génitale est préférable aux autres formes ou s'il cherche ou pas à faire passer par son travail l'homosexuel sur l'autre bord. Le thérapeute se trouve devant une trappe qu'il n'évitera que rarement et s'il y tombe, comme cela se passe la plupart du temps, c'en est fait de la thérapie. S'il se déclare pour disons la normalité, le pervers dira avec raison qu'il ne pourra pas avoir confiance en quelqu'un qui condamne son monde et sa manière d'être; s'il laisse entendre que pour lui l'homosexualité est une forme de sexualité comme une autre, le pervers ne croira pas son interlocuteur et il fera tout pour le convaincre de mensonge.

Toutefois à ces attitudes de sujets pervers que j'ai évoquées dans les quelques exemples mentionnés correspondent ou peuvent correspondre des attitudes non moins délétères de la part du psychiatre. A la violence perverse répondra la violence psychiatrique, tant dans les paroles que dans les actes. Pas besoin de re-


A thing of beauty
is a joy for ever
J. Keats
Loramet® 2
Wyeth® CNS

LORAMET® (Lormétazepam) **COMPOSITION** : Un comprimé de Loramet renferme 1,0 mg ou 2,0 mg de Lormétazepam. **PROPRIETES** : Le Loramet est un hypnotique efficace. Il est rapidement résorbé et éliminé. Ces propriétés facilitent l'apparition du sommeil. La demi-vie d'élimination est d'environ 10 heures. **INDICATIONS** : Troubles du sommeil, surtout difficultés d'endormissement et/ou réveils nocturnes répétés ainsi qu'insomnies par anxiété ou tension. **CONTRE-INDICATIONS** : Hypersensibilité aux benzodiazépines. Myasthénie grave. **AVERTISSEMENTS ET PRECAUTIONS** : Comme avec toutes les substances agissant sur le système nerveux central, il faut tenir compte d'une somnolence ou de vertiges éventuels le lendemain de la prise de Loramet, ceci en cas de conduite d'un véhicule ou de maniement de machines. Afin d'éviter des effets de potentialisation, il faut éviter l'utilisation concomitante de Loramet avec d'autres hypnotiques ou sédatifs centraux ou avec l'alcool. Les données qui existent sur l'emploi du Loramet durant la grossesse sont insuffisantes pour pouvoir juger d'une éventuelle innocuité. Bien que chez des animaux d'expérience on n'ait pas trouvé jusqu'ici d'indices de toxicité, ce médicament ne sera pas utilisé durant la grossesse sauf avis contraire du médecin. Durant la période d'allaitement, le Loramet ne sera utilisé que sur avis du médecin. Il est déconseillé d'administrer le Loramet aux enfants. Bien qu'une dose excessive de Loramet ne constitue pas une menace vitale, il faut néanmoins avertir le médecin en cas de surdosage. Comme avec tout hypnotique, il faut envisager la possibilité qu'en cas d'utilisation prolongée une dépendance peut se développer chez des personnes prédisposées. Après une utilisation prolongée ou avec des posologies élevées, le traitement ne doit pas être arrêté brusquement mais en diminuant progressivement la dose quotidienne. Les personnes ayant une tendance à l'abus ne doivent pas prendre ce médicament. Dans de nombreux cas, l'administration de benzodiazépines répond à un besoin occasionnel ou passager et sera donc de courte durée. Dans certains cas, l'état de santé du malade peut nécessiter une administration de plus longue durée. L'usage prolongé de benzodiazépines implique dans chaque cas individuel une réévaluation périodique de son utilité par le médecin. Il est incontestable que l'utilisation à long terme peut conduire à une dépendance psychique. Chez des patients souffrant d'insuffisance cardio-respiratoire, il faut adapter la posologie individuellement. **POSOLOGIE ET MODE D'EMPLOI** : La posologie moyenne recommandée est de 1 mg mais la posologie individuelle nécessaire variera généralement entre 0,5 mg et 2 mg. Des patients âgés ou affaiblis ont en général besoin d'une dose moins élevée et doivent commencer par 0,5 mg. Avaler les comprimés une 1/2 heure avant le coucher avec un peu d'eau et sans les croquer. **EFFETS SECONDAIRES** : Par sa courte durée d'action, les effets secondaires de Loramet sont en général de nature passagère. On a observé parfois des maux de tête, de la somnolence ou des vertiges au réveil. Exceptionnellement, des troubles gastro-intestinaux ou des éruptions cutanées peuvent se produire. Comme avec d'autres médicaments du groupe des benzodiazépines, des réactions paradoxales sont possibles comme e.a. vertiges, confusion, apathie, perte d'initiative, dépression et dépersonnalisation. Dans ce cas, il faut envisager, en accord avec le médecin, d'arrêter la médication. **CONSERVATION** : Garder les comprimés dans un endroit sec, à l'abri de la lumière et de la chaleur, hors de portée des enfants. **PRESENTATIONS** : Boîte de 30 comprimés à 1,0 mg. Boîte de 30 comprimés à 2,0 mg. Validité : 5 ans. **FORMULA** : Lormétazepam. 1 mg - Lactos. - Amyl. mayd. - Polyvidon. - Magn. stearas q.s. pro tablet. compress. una. Lormétazepam. 2 mg - Lactos. - Amyl. mayd. - Polyvidon. - Magn. stearas. q.s. pro tablet. compress. una. **WYETH s.a.** Distributeur : **LIBAMEDI s.a.** - 1070 Bruxelles

courir à l'histoire de la psychiatrie pour en faire l'inventaire et pour en décrire toute la panoplie. Il y a certes des améliorations aujourd'hui, n'empêche que beaucoup de procédés qui sont qualifiés de thérapeutiques ne se distinguent guère d'instruments mécaniques, chimiques et verbaux utilisés jadis. Et même les psychiatres qui sont sur leur garde pour éviter de telles déviations ne peuvent être assurés qu'ils en échappent. Car le pervers constitue pour la psychiatrie l'Autre. L'Autre qui fascine, qui appelle et interpelle et l'Autre qui fait peur, qui est le «Unheimlich», c'est-à-dire d'après l'analyse de Freud dans son article «Das Unheimliche» qu'il est inquiétant et étrange parce que tellement «heimlich, heimisch».

Et le pervers en se mettant dans la formule du fantasme à la place de l'objet et y étant installé par le psychiatre en l'occurrence obligera celui-ci à se confronter à son statut de sujet, en le désécurisant dans ses assises, en chassant ses certitudes, en brisant ses prothèses. S'il est plus que douteux que le pervers puisse profiter de cette ouverture possible du côté du psychiatre, il est incontestable que celui-ci aurait tout à gagner d'une telle rencontre avec l'Autre. Car dans ce mouvement d'installer son interlocuteur psychiatrique à la place du sujet, il y a une amorce de reconnaissance. Occuper cette place et en assumer l'incommodité et le côté provisoire serait la condition nécessaire pour à son tour reconnaître son patient pervers dans son altérité. Or la plupart du temps par une conduite d'évitement conjointe ce moment prometteur est raté, l'ouverture se referme – exeunt les sujets. Il s'instituera un rapport de force, un combat souvent sans merci. Je vous ai donné un exemple de la violence que peut y mettre le pervers, des exemples de violence psychiatrique, vous en connaissez tous vous-mêmes. Mais ces actes de violence criants et voyants à l'égard des pervers ne constituent que la pointe de l'iceberg de la violence que je nommerais: évacuation, élimination du sujet. Quand je parle de cette évacuation, je ne voudrais pas retomber dans un discours antipsychiatrique parfois un peu naïf quoique non dénué de sens et d'impact, mais mettre le doigt par exemple sur une attitude étrange envers la loi et la justice que partagent à mon avis le pervers et certains courants de la psychiatrie. Le pervers, quoiqu'il ne se situe pas comme je viens de l'énoncer dans un monde de la faute et de la culpabilité donc de la loi, ne l'ignore pourtant pas, il cherche à la transgresser pour la transgression, pour la compromettre, mais aussi pour lui opposer un monde que je qualifierais de tragique, un monde en deçà et si j'ose dire avant la loi. En dérobant le pervers à la justice, qui à son tour s'en débarrasse avec empressement, en obtenant pour lui comme cela se voit des non-lieu à force d'expertises, la psychiatrie refuse le statut de sujet au pervers. Je ne plaide pas bien entendu pour une justice d'ancien régime, mais je pense qu'il faudrait reconnaître une transgression de la loi et la sanctionner, ne serait-ce qu'en la nommant. Il n'y a qu'à lire (sur un plan un peu différent, il est vrai) les écrits autobiographiques du philosophe français Louis Althusser pour mesurer le degré d'humiliation et de souffrance que doit traverser quelqu'un qu'on prive de la paternité et de la responsabilité de ses actes – pour des raisons humanitaires bien entendu.

Tout comme le pervers est – je le répète – dépossédé de son statut de sujet pour éviter sa division, le psychiatre fait le même mouvement, nous l'avons vu, par rapport au pervers d'un côté, mais d'un autre côté il travaille «au bénéfice d'un autre, pour la jouissance duquel il exerce son action...» (Lacan, Kant avec Sade). Cet autre, pour le bénéfice duquel il travaille et pour le bien duquel il s'efface comme sujet, est le discours totalitarisant qui prône un monde de la culpabilité (on ne meurt pas de mort naturelle, mais parce qu'on a fumé, bu ou mangé), un monde de l'adaption, un monde où la sexualité est épanouissement, un monde où la sexualité est propre comme est propre la guerre. Le psychanalyste – j'aimerais quand même le souligner – n'est pas mieux placé quand il se fait le chantre de l'amour génital ou quand il pense comme Otto Kernberg qu'il s'agit de transformer le narcissisme pathologique en narcissisme normal. Si le névrotique ne résiste pas à une indoctrination par le même discours qu'il partage avec son thérapeute et qu'il est content comme ce dernier d'accueillir et de faire sien, le pervers y oppose une fin de non-recevoir. Il continue à clamer haut que la sexualité n'est pas une affaire d'harmonie et d'esthétique, que les rapports érotiques, sexuels et en dernière analyse tous les rapports humains sont autant de rapports de violence, que tout ne peut pas être réduit ou ramené à des mécanismes de culpabilité, qu'on peut mourir comme ça, que quelqu'un peut se suicider sans qu'il y ait faute (thérapeutique ou autre), en d'autres termes qu'il existe un monde du tragique dans lequel l'homme est exposé à son impuissance et que l'élaboration (je dirais «névrotique») sur le mode de la faute et de la culpabilité n'est souvent qu'un leurre qui permettra de mieux supporter cette réalité. Si je parle de tragique, c'est pour me référer bien sûr à la tragédie grecque qui essaie d'élaborer la contradiction

indépassable, l'aporie du non pas libre et quand même responsable. Est-ce qu'on pourrait dire que le pervers se fait le défenseur de l'aspect non-libre, soumis à, livré à, alors que le névrosé souligne le côté responsable, auteur de ses actes, bref il tiendra plutôt un discours de maîtrise.

Comme ce dernier est aussi le discours du psychiatre, il en résulte qu'ils peuvent parler et que parfois ils s'entendent au prix d'éliminer ou d'occulter et d'évacuer ce que le pervers n'est pas prêt à abandonner. Mais dans le cadre de ces thérapeutiques entre deux personnes qui prétendent partager plus ou moins une même visée du monde, le psychiatre et son patient névrotique, la violence n'est pas absente. Je ne pense pas aux séductions et aux actes sexuels dont on parle tant et qui sont si rares en comparaison avec ce que j'ai appelé la violence de l'évacuation du sujet . Pour vous en montrer l'aspect banal et quotidien je citerai un petit exemple: Une femme d'une quarantaine d'années fait une dépression depuis 3-4 ans chaque automne. Traitement à la lumière, sans grand résultat, mais répété selon les règles de l'art chaque année. Mécontente, la femme a quelques entretiens psychothérapeutiques et non pas des entretiens standardisés avec remplissage de questionnaires. Or très vite il se trouve que les réactions à teinte dépressive surviennent chez cette femme très religieuse et un peu rigide quand reprennent en automne les répétitions de la chorale envers le dirigent de laquelle elle éprouve une affection coupable. Est-ce que dans ce cas l'intervention psychiatrique ne tendait-elle pas à faire taire le discours subjectif, à fermer la bouche à l'articulation des fantasmes avec leur cortège de sentiments de faute, à rendre impossible une réflexion sur la condition de femme et d'épouse? Est-ce qu'on n'est pas en présence d'une tentative d'introduire une loi naturelle là où d'autres lois déploient leurs effets? On peut appeler une telle manière de procéder objectivation, suggestion ou manipulation, en tout cas on fait violence au sujet en l'empêchant de chercher un accès à sa verité.

Toutes les thérapeutiques non-verbales et toutes les thérapeutiques verbales qui ne s'adressent pas au patient dans son statut de sujet ou autrement dit qui l'objectivent font implicitement violence à l'individu qu'ils prennent en charge. Cela ne veut pas dire ni que des pharmacothérapies par exemple soient condamnables, ni que les rares thérapeutiques verbales qui réfléchissent sur leurs assises idéologiques soient à l'abri de cette déviation; cela signifie que les thérapeutiques qui ne se posent pas la question de leur entrelacement, de leur intrication avec les demandes et les exigences du discours ambiant courent par définition le risque d'aliéner le sujet.

Comment conclure, quels enseignements et quelles conséquences tirer de ces réflexions? Le psychanalyste français Jacques Lacan a dit quelque part: La résistance (que dans un traitement psychiatrique ou psychothérapeutique on situe d'habitude du côté du patient) est toujours du côté du thérapeute. Cette phrase qui est quelque peu apodictique et péremptoire mérite néanmoins toute notre attention. Elle pourra nous amener à réfléchir sur notre dépendance par rapport au grand Autre du discours d'exclusion, sur la position de puissance que la psychiatrie revendique et qu'elle a soustrait – comme l'a montré Michel Foucault – au pouvoir juridictionnel et sur notre attitude de savoir qui remplit souvent les mêmes fonctions que chez le pervers, c'est-à-dire éviter à tout prix sa propre mise en cause, son propre déchirement, son propre clivage. C'est le cas si fréquent du psychiatre qui connaît tout et ne veut rien savoir. Elle nous obligera à nous resituer par rapport au pervers et à nous contenter d'une activité d'écoute au lieu et à la place d'un activisme qui ira dans le sens de l'arrangement fantasmatique du pervers en ce sens que cette attitude ne se bornera pas à en faire un objet mais que finalement, par un renversement dialectique, nous aussi nous nous retrouverons en cette position. Envisager les choses de cette manière-là nous donnera assez de liberté pour aborder des situations de manière non conventionnelle, de façon plus créatrice, comme ce fut le cas dans ce petit épisode thérapeutique que j'aimerais vous raconter pour finir:

Dans une policlinique psychiatrique, plusieurs parents viennent avec leurs fillettes qui ont fait la rencontre avec deux exhibitionnistes qui opèrent indépendamment l'un de l'autre dans deux villages voisins. Devant une recrudescence d'incidents de ce genre, les psychiatres décident de faire quelques entretiens sur le sujet avec les enfants dans leurs salles de classe. Au bout de quelques semaines et dans l'intervalle de quelques jours, les deux «tristes sires» s'adressent à leur tour au centre en se plaignant de l'attitude tout à fait inattendue et quelque peu scandalisante des enfants qui leur adressaient la parole et leur conseillaient, lors de leurs exhibitions, de s'adresser au psychiatre en leur disant: «Pauvre Monsieur, vous êtes bien malade. Allez donc voir un psychiatre; à X, en policlinique, on est au courant et prêt à vous aider.» Il y a prise en charge, mais au bout de quatre entretiens pour l'un et de deux mois pour

l'autre, ils décident de quitter la région et d'aller habiter ailleurs, à l'écart de l'influence de la policlinique, en invoquant l'un des problèmes avec son locataire, l'autre des difficultés à son lieu de travail.

Ces jeunes hommes n'ont pas pu poursuivre un processus thérapeutique. Mais on leur avait donné l'occasion de parler et par là l'opportunité de se faire reconnaître comme sujets, c.-a.-d. comme êtres parlants. C'est là notre tâche et notre devoir de psychiatres, car n'oublions pas que les personnages libertins dans les oeuvres du Marquis de Sade procédaient de manière très scientifique. Pour terminer, une petite sentence de Wittgenstein (Tractatus 6.52) : «Nous sentons que même si toutes les possibles questions scientifiques ont trouvé leur réponse, nos problèmes de vie n'ont même pas été effleurés. Assurément, il ne subsiste plus alors de question; et cela même constitue la réponse.»

Dénomination : Minulet®. **Détenteur d'enregistrement : Libamedi s.a. Rue de la Bienvenue 11 - 1070 Bruxelles. Composition :** Chaque comprimé contient : Gestoden. 0,075 mg - Ethinyloestrad. 0,03 mg - Natrii calcii edetas - Lactos. - Amyl. - Polyvidon. - Magn. stear. pro tablet.compressa una - Sacchar.- Polyvidon. - Macrogol. - Calc. carbonas - Talc. - Cera E. **Formes, voies d'administration et conditionnement :** boîtes de 1, 3 ou 6 plaquettes de 21 dragées destinées à l'usage oral. **Indication :** Minulet est destiné à prévenir la conception. **Posologie et mode d'emploi :** L'efficacité de Minulet® ne peut être assurée que si les dragées sont prises comme indiqué et à des intervalles ne dépassant pas 24 heures. Les utilisatrices devront être informées de la nécessité d'ingérer les comprimés chaque jour à peu près au même moment (sans les croquer) de préférence après le dîner ou avant le coucher. Chaque plaquette Minulet® contient 21 dragées. En regard de chaque dragée figure l'abréviation d'un jour de la semaine. Si c'est la première fois que la femme utilise Minulet®, elle commencera la prise de la pilule le premier jour des règles en prenant la pilule contenue dans la case marquée du jour de la semaine correspondant. Une fois que les 21 pilules auront été ingérées, le traitement sera suspendu durant 7 jours. Au cours de cette période, un saignement de caractère menstruel apparaît normalement 2 à 4 jours après la prise de la dernière dragée. Après les 7 jours de pause, on entame une nouvelle plaquette, sans tenir compte de la persistance ou non des règles, ni même de l'absence - exceptionnelle - des règles. Le jour de la reprise de la première dragée de cette nouvelle plaquette sera identique à celui de la précédente plaquette. Le traitement suit donc un rythme de 3 semaines de prise de pilule suivies d'une semaine de pause sans pilule. La protection contraceptive de Minulet® débute le premier jour de la prise si l'ingestion des dragées a lieu comme indiqué. Si l'ingestion de Minulet® n'a pas débuté avant le cinquième jour des règles, il faudra tenir compte de la réduction de l'effet contraceptif du médicament et donc envisager l'éventualité d'une ovulation et donc le risque d'une conception. En cas de remplacement d'un contracepif oral par Minulet®, la première pilule de Minulet® sera ingérée le premier jour des règles. Si plus de sept jours se sont écoulés après la prise de la dernière pilule du contraceptif précédent, il faudra tenir compte d'une efficacité réduite du Minulet® et envisager la possibilité d'une ovulation et donc le risque d'une conception. Si spotting ou saignement intermenstruel de caractère transitoire font leur apparition, il convient de poursuivre le traitement; ces saignements sont en règle générale, dépourvus de signification clinique. En cas de perte de sang importante ou prolongée, la patiente devra consulter un médecin. Minulet® peut être utilisé immédiatement après l'accouchement (toutefois pas avant le septième jour et pas après le douzième). Durant les 14 premiers jours de la prise de la pilule, des moyens contraceptifs complémentaires non hormonaux devront être utilisés. Après un avortement, la prise de Minulet® débute immédiatement ou au plus tard dans les cinq jours. Si, en période de post abortum, plus de cinq jours se sont écoulés avant de commencer Minulet®, il convient de recourir à des moyens contraceptifs complémentaires et non hormonaux. Au cas où aucune hémorragie de privation ne surviendrait malgré la prise correcte du Minulet®, une grossesse est fort peu probable. Une nouvelle plaquette de pilules sera entamée le jour prévu. Si à la fin de ce second cycle l'hémorragie de privation n'apparaît toujours pas, le traitement au Minulet® sera suspendu jusqu'à ce que les tests de diagnostic soient pratiqués en vue d'exclure une grossesse. **En cas de prise irrégulière :** Si la femme oublie une dragée, elle devra la prendre dès qu'elle y pensera. Si la femme a oublié de prendre sa pilule pendant deux jours successifs, elle devra prendre les dragées oubliées dès que possible. Dans ces deux éventualités, la première dragée qui suit devra être prise au moment habituel de façon à ne pas perturber le schéma de prise habituel. Dans ces deux cas, l'éventualité d'une conception devra être envisagée si des rapports sexuels ont eu lieu pendant cette période. Si on prend la décision de poursuivre la prise de Minulet®, il faudra tenir compte d'une moindre efficacité du contraceptif pour le reste du cycle et avoir recours à des moyens contraceptifs complémentaires (à l'exclusion de l'abstention périodique selon Ogino et de la méthode des températures) pendant les 14 jours suivant la prise régulière de la pilule, ou jusqu'à la fin de la plaquette entamée, s'il restait moins de 14 dragées. En cas d'oubli de plus de deux dragées successives, la femme devra interrompre son traitement avec Minulet®, jeter la plaquette entamée et appliquer d'autres mesures contraceptives (à l'exception de l'abstention périodique selon Ogino et de la méthode des températures). Elle devra ensuite attendre l'apparition des prochaines règles pour entamer une nouvelle plaquette, le premier jour des règles. En l'absence d'hémorragie de privation dans un contexte de prise irrégulière de Minulet®, il convient d'exclure une grossesse avant de recommencer la prise de Minulet®. **En cas de vomissements ou de diarrhée :** L'efficacité de Minulet® n'est pas diminuée par l'usage de laxatifs légers. En cas de vomissements ou de diarrhée durant ou peu de temps après l'emploi du Minulet®, l'effet contraceptif peut être mis en défaut. La prise des dragées devra néanmoins être poursuivie jusqu'à la fin de la plaquette afin d'éviter une hémorragie de privation prématurée. Si ces troubles digestifs sont de courte durée, il convient d'appliquer une méthode contraceptive complémentaire non hormonale (à l'exclusion de l'abstention périodique selon Ogino et de la méthode des températures) pendant la durée du cycle incriminé. Lorsque les troubles menaçant l'effet contraceptif se prolongent durant de longues périodes, il vaut mieux utiliser d'autres moyens contraceptifs. Comme pour tout autre contraceptif oral, l'usage simultané de certains médicaments avec le Minulet® peut conduire à une diminution de l'effet contraceptif ou favoriser une hémorragie de privation. **Contre-indications :** *Contre-indications absolues* : existence ou suspicion d'affections néoplasiques oestrogénosensibles; existence ou suspicion d'un cancer du sein; thrombophlébite ou processus thrombo-embolique (ou antécédents de telles affections); affections cérébro-vasculaires et coronaires (ou antécédents de telles affections); affections hépatiques ou adénomes du foie; ictère idiopathique récurrent et prurit sévère gestationnel; syndrome de Dubin-Johnson, syndrome de Rotor; patientes présentant une otosclérose aggravée à l'occasion de grossesses antérieures; saignements gynécologiques d'origine non précisée; grossesse ou présomption de grossesse; antécédents d'herpès gravidique; diabète sévère avec retentissement vasculaire. *Contre-indications relatives*: céphalées importantes et migraines; hypertension artérielle; intolérance au glucose; affections de la vésicule biliaire; situations à risque pour la maladie thrombo-embolique telles que alitement, lésions ou immobilisations plâtrées à hauteur des membres inférieurs, interventions chirurgicales à risque thrombo-embolique; hyperlipidémie surtout en présence d'autres facteurs de risque cardiovasculaire comme le tabagisme, fibromyomes utérins, anémies à cellules falciformes; porphyrie; allaitement; antécédents de dépression nerveuse sévère. **Effets indésirables :** Les effets indésirables suivants ont été rapportés lors de l'utilisation du Minulet®: nausées et/ou vomissements; céphalées/migraines; tension mammaire douloureuse; modification des saignements menstruels; modification de la libido; saignements intermenstruels modérés et transitoires; état dépressif; nervosité; oedème; varices. *Ont été rarement observés*: chloasma; gastrite; plaintes abdominales; alopécie; pertes vaginales; agressivité; augmentation de l'appétit; manifestations androgéniques; modifications du poids; galactorrhée; mastopathie; paresthésies; insomnies; fatigue; rougeur de la face; infarctus du myocarde; thrombo-embolie. Les effets indésirables qui suivent sont propres à l'ensemble des contraceptifs oraux en général : - Dépression nerveuse. Les femmes présentant des antécédents feront dès lors l'objet d'un contrôle attentif; si une dépression nerveuse sévère devait se manifester sous Minulet®, le traitement sera interrompu. - Risque accru d'infarctus du myocarde. A côté des nombreux facteurs de risque cardiovasculaire (tabagisme, hypertension artérielle, hypercholestérolémie, obésité, diabète, antécédents de prééclampsie), les contraceptifs oraux constituent un facteur de risque complémentaire. - La consommation de cigarettes accroît le risque de lésions cardiovasculaires graves chez les utilisatrices de contraceptifs oraux. Ce risque s'élève avec l'âge et la consommation de cigarettes (15 cigarettes ou plus par jour); cette mise en garde concerne surtout les femmes âgées de plus de 35 ans. - Risque accru de maladies thrombo-emboliques. Dès l'apparition des premiers signes faisant suspecter ce genre d'affections sous forme de complications, comme une thrombophlébite, une embolie pulmonaire, une insuffisance cérébrovasculaire, une hémorragie cérébrale, une thrombose cérébrale, une occlusion coronaire, une thrombose de la rétine ou un infarctus mésentérique, il faudra immédiatement cesser la prise du contraceptif oral. Les études ont montré que les risques de complication thrombo-embolique après une intervention chirurgicale étaient quatre à six fois plus élevés en cas d'utilisation d'un contraceptif oral. - Rétention hydrique. - Croissance accélérée des néoplasies oestrogénosensibles. - Les contraceptifs oraux contenant des oestrogènes peuvent favoriser la croissance de fibromyomes utérins préexistants. - Rarement, l'apparition d'adénomes du foie. Bien que bénin à l'origine, un adénome du foie peut être fatal en cas de rupture entraînant une hémorragie intra-abdominale. Ces lésions se présentent cliniquement sous l'aspect de masses abdominales ou se déclarent par les symptômes et signes d'un abdomen aigu. Il faut considérer l'éventualité d'un adénome hépatique chez la patiente se plaignant de douleurs abdominales ou en cas d'hémorragie intra-abdominale. - Risque accru de troubles hépatiques (ictère cholostatique). - Risque accru d'affections de la vésicule biliaire (lithiase). - Diminution de la tolérance au glucose. - Elévation de la triglycéridémie et du taux global des phospholipides. - Apparition d'hypertension artérielle. L'âge, la durée d'utilisation du contraceptif et l'évolution de l'hypertension au cours de la grossesse sont corrélés avec l'apparition d'hypertension artérielle. - Hémorragies intermenstruelles, spotting et aménorrhée. - Erosion cervicale et modification de la sécrétion cervicale. - Des études chez l'animal ont démontré que l'administration d'oestrogènes à hautes doses inhibent prématurément la formation de l'épiphyse durant le processus de croissance. L'usage de contraceptifs oraux peut occasionner une perturbation du métabolisme normal du tryptophane, qui à son tour, peut conduire à une carence relative en pyridoxine. La signification clinique de ce trouble n'est pas encore connue.

Sémantique historique: Interdépendance au pays de démence(s)*

DR YVES DE SMET, Neuropsychiatre

Unité de neuro- et de psychogériatrie JM Charcot
Hôpital neuropsychiatrique de l'Etat, L-Ettelbruck

La prise en charge des troubles neuropsychiatriques de la personne âgée vise plus qu'une ubiquitaire démence, chronique, inexorable et incurable, pour toucher également ce qui relève de l'aigu, du curable et du préventif – ce que Postel appelle «les défaillances psychiques du vieillard»[31]. Mais, de par les nombreuses acceptions, souvent interdépendantes, qu'il a véhiculées au cours de l'Histoire[3, 15], le mot démence reste le meilleur fil d'Ariane pour visiter les dédales de la neuropsychiatrie gériatrique.

Le terme démence est emprunté vers le XIVe siècle au latin dementia, pour en perpétuer le sens, générique, de maladie mentale, mais reste peu usité, sauf en littérature, avant le XVIIe: la maladie mentale est alors, dans le parler courant, avant tout dénommée «folie» – mot construit par métaphore ironique sur le latin follis, qui ne veut rien dire d'autre que «soufflet de forge». Selon le Littré de 1876, dementia provient de mens, qui signifie «esprit, imagination» et donne aussi mentiri, «imaginer, mentir»; c'est dire si la démence est le démenti de la raison. Littré note aussi que «l'ancien français avait le verbe démenter, du latin dementare, ôter l'esprit; se démenter, perdre l'esprit; très-bons mots qu'il est dommage qu'on ait perdus». C'est la philosophie des Lumières qui, substituant au policier le couple juge-médecin dans la décision de l'internement, va consacrer le mot «démence» pour désigner cette maladie mentale entraînant l'incapacité civile et l'irresponsabilité pénale. C'est donc du double point de vue médical de folie et légal d'aliénation que la démence est décrite en 1754 dans l'«Encyclopédie» de Diderot et d'Alembert.

Si pour techniciser la folie, la France du XVIIIe siècle privilégie donc le mot démence, polysémique et d'origine latine, au même moment l'Allemagne réinvente pour ce faire le mot paranoïa (de para, «à côté de» et noïa, «esprit»), mot grec qu'Hippocrate employait au sens de délire et par rapport à anoïa, signifiant «sans

esprit»[30]. Pour désigner la folie, les Romains utilisaient aussi, outre dementia, le terme insania, littéralement «qui n'est pas sain» (sous-entendu d'esprit), et le terme amentia, où le a est privatif[12]. Au XVIe siècle, Fernel appelle ainsi amentia la folie par affaiblissement mental, dont l'origine peut être de naissance ou par intempérie froide, suivant l'hypothèse de Galien que le refroidissement cérébral entraîne la raréfaction des esprits animaux ventriculaires (aujourd'hui cellules nerveuses corticales) et donc l'atrophie du cerveau[6, 8]. Dementia est ainsi à amentia ce que paranoïa est à anoïa, le préfixe de signifiant «hors de» comme dans le mot «délire», autre métaphore (de laboureur, celle-ci) signifiant «hors du sillon». Quant au préfixe privatif in d'insania, il s'effacera devant son homologue ve, les insanies et insanités devenant vésanies, synonyme de maladies mentales dont le génie morbide conduit à ce que le XIXe siècle appellera les «démences vésaniques».

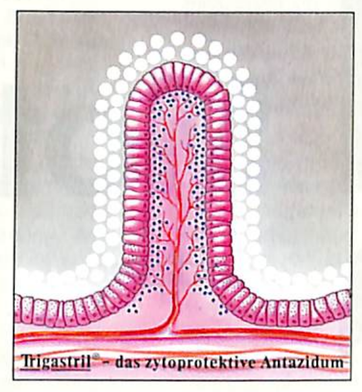
Le mot démence se précise dans l'idiome médical avec Pinel. Si Pinel retient ce terme juridico-littéraire, c'est au départ simplement pour rendre en français, sans devoir créer de néologisme, le mot latin amentia; il l'a lu dans la «Nosologie» de son maître Sauvages, parue en 1763, et où amentia désigne les folies chroniques comprenant l'amentia senilis, et, surtout, dans la «Pratique» de Cullen, qu'il traduit en 1785, et où amentia désigne les folies acquises. Dans sa «Nosographie philosophique» de 1798, Pinel emploie donc indistinctement les termes amentia et démence, ainsi que la locution «démence sénile» au sens général de folie au 3e âge. Pinel est ainsi confronté au triple problème d'une aliénation se manifestant par déviance ou déficience, chronique ou aiguë, acquise ou innée, et appelée folie par le peuple, démence par les juges et amentia par les médecins. Il en résout le premier terme dans son «Traité» de 1801, en reconnaissant à la folie deux stades évolutifs: le déséquilibre mental ou délire (maniaque ou mélancolique) et l'affaiblissement mental qui lui fait suite. La démence est pour Pinel le premier degré de cet affaiblissement et l'idiotisme, congénital ou acquis, le second. Le frère schizophrène de Victor Hugo décède ainsi en 1837 d'«idiotisme acquis».

Pinel confère donc en 1801 au mot démence le sens univoque d'affaiblissement des facultés mentales que sous-tendait le terme générique amentia – et ne parle plus, curieusement, de démence sénile. Hélas, comme le note le «Dictionnaire de médecine» de Littré et Robin, de 1878, «pour le code, la démence est non l'affaiblissement intellectuel mais tout état mental qui enlève à l'individu son libre arbitre». Il en est toujours ainsi pour nos actuels dictionnaires. Enfin, le développement de la psychiatrie asilaire amplifiant la chronicité de cette démence acquise, le terme amentia sera réintroduit à la fin du XIXe siècle pour désigner outre-Rhin la démence aiguë et outre-Manche la démence innée. Il est vrai que, débile signifiant «qui n'a pas», la locution «débilité mentale» est plus synonyme d'amentia que d'oligophrénie.

En 1814, Esquirol scinde l'affaiblissement mental de Pinel en déficits congénital, qu'il baptise «idiotie», et acquis, ou démence, en une formule célèbre: «L'homme en démence est privé des biens dont il jouissait autrefois, c'est un riche devenu pauvre; l'idiot a toujours été dans l'infortune et la misère»[10]. Cette différenciation entre congénital et acquis était devenue possible grâce à l'observation par Itard entre 1801 et 1806 de Victor, «l'enfant sauvage de l'Aveyron». Esquirol reconnaît trois variétés d'affaiblissement acquis: la «démence aiguë», qui «guérit facilement»; la «démence chronique», qui «guérit très rarement» et fait suite à des «excès» ou aux vésanies; enfin, la «démence sénile», qui «est la suite des progrès de l'âge» plutôt qu'une maladie[10]. Cette vision diachronique d'un déclin intellectuel inhérent à l'évolution de tout dérèglement mental, comparable mais non assimilable à ce prototype qu'est la démence sénile inhérente à la sénescence, va conduire le XIXe siècle, sinon à normaliser la démence sénile, du moins à la marginaliser du champ de la pathologie mentale, au profit des équivoques «démences vésaniques» dont l'existence est aujourd'hui encore discutée[18] – sinon réaffirmée[25a].

En 1820, Georget rebaptise la démence aiguë d'Esquirol «stupidité», parce que cet affaiblissement est transitoire alors qu'«il n'y a jamais eu d'intelligence dans l'idiotie et qu'il n'y en aura plus dans la démence»: la démence est désormais chronique et irréversible. Deux ans plus tard, Bayle isole l'«arachnitis chronique»; bientôt, cette paralysie générale devient démence paralytique et servira de modèle pour la description des démences catatonique par Kahlbaum en 1874 et polynévritique par Korsakoff en 1887. Bayle pense avoir trouvé le substratum neuropathologique de la folie une et indivisible[8], qui servira de modèle à la théorie de l'Einheitspsychose ou «psychose unique», prônée par Griesinger en 1845. Bayle se base sur l'évolution naturelle de la syphilis cérébrale, qui débuterait par un délire maniaque suivi d'un délire mélancolique évoluant vers l'état terminal de démence paralytique. C'est dire si nombre de futures psychoses maniaco-dépressives décrites par Kraepelin en

Trigastril®



das zytoprotektive Antazidum regeneriert und stabilisiert die Mukosa-Barriere bei



Trigastril® Tabletten
Trigastril® 75 Gel
Trigastril® 50 Granulat

Zusammensetzung: 1 Tablette enthält: Aluminiumhydroxidgel 607 mg (≙ 323 mg Aluminiumoxid), Magnesiumhydroxid 117 mg, Calciumcarbonat 100 mg (entsprechend 25 mval Neutralisationskapazität). Trigastril® 75 Gel: 1 Einzeldosis (≙ 10 ml ≙ 1 Beutel ≙ 11,87 g) enthält: Aluminiumhydroxidgel 7752 mg (≙ 969 mg Aluminiumoxid), Magnesiumhydroxid 350 mg, Calciumcarbonat 300 mg. Trigastril® 50 Granulat: 1 Beutel (≙ 3,1 g Granulat) enthält: Aluminiumhydroxidgel 1214,5 mg (≙ 646 mg Aluminiumoxid), Magnesiumhydroxid 233 mg, Calciumcarbonat 200 mg. **Anwendungsgebiete:** Magenschleimhautentzündungen, Magen- und Zwölffingerdarmgeschwüre (Ulcus ventriculi et duodeni) sowie Entzündungen der Speiseröhre durch Rückfluß von Mageninhalt (Refluxösophagitis), vor allem im Zusammenhang mit Beschwerden wie Sodbrennen, saurem Aufstoßen und Schmerzen; Magenbeschwerden durch Diätfehler und Medikamente. Trigastril® Tabletten: auch bei Völlegefühl. **Gegenanzeigen:** Hypercalcämie, Hypermagnesämie. Trigastril® 75 Gel darf nicht angewendet werden bei bekannter Überempfindlichkeit gegen p-Hydroxybenzoesäureester. **Hinweis:** Bei schweren Nierenfunktionsstörungen ist die Anwendung von mehr als 36 Tabletten oder 18 Beuteln Granulat oder 12 Einzeldosen Trigastril® 75 Gel (≙ 120 ml ≙ 12 Beutel) pro Tag zu vermeiden. **Nebenwirkungen:** Trigastril® Tabletten, Trigastril® 50 Granulat und Trigastril® 75 Gel können den pH-Wert des Urins beeinflussen, was insbesondere für Patienten mit Nierensteinen (Calciumphosphat-Steine) wichtig ist. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion kann es zu einer Erhöhung des Spiegels von Magnesium und Aluminium im Serum kommen. Eine hohe Dosierung über einen längeren Zeitraum kann zu einer Störung des Säure-Basen-Haushaltes (Alkalisierung) führen. Bei Einnahme von Trigastril® 50 Granulat und Trigastril® 75 Gel sind zusätzlich die Änderung der Stuhlbeschaffenheit und der Stuhlfrequenz sowie Verstopfung insbesondere bei hoher Dosierung möglich. Trigastril® 75 Gel enthält p-Hydroxybenzoesäureester als Konservierungsstoffe. Bei Personen, die gegen diese Stoffe empfindlich sind, können allergische Reaktionen ausgelöst werden. **Wechselwirkungen mit anderen Mitteln:** Trigastril® Tabletten, Trigastril® 50 Granulat und Trigastril® 75 Gel sollten nicht zeitgleich mit anderen Arzneimitteln (z.B. Tetrazyklinen, Digoxin, Desoxycholsäurederivaten, eisenhaltigen Präparaten, Cimetidin und Cumarinderivaten) eingenommen werden, da deren Resorption beeinflußt werden kann. Deshalb sollten andere Arzneimittel in ein- bis zweistündigem Abstand zu Trigastril® eingenommen werden.

Darreichungsformen und Packungsgrößen: Packung mit 20, 50 und 100 Tabletten; Packung mit 20, 50, 200 und 2x 200 ml Gel; Packung mit 20 und 50 Beuteln Granulat; Anstaltspackungen.

HEUMANN PHARMA GMBH & CO
8500 Nürnberg · Postfach 2260
Stand: Dezember 1990

Littérature et écnantillons:
ACTESSA S.A. Groupe C.P.L.
L-4005 ESCH-SUR-ALZETTE

Trigastril®



1899 sont alors qualifiées de démence paralytique, avant que n'isolent, en 1854, Falret sa «folie circulaire» et Baillarger sa «folie à double forme»[2]. Suivront les pseudo-paralysies générales, futures démences alcoolique et vasculaire[24].

Dans ses «Leçons orales sur les phrénopathies», Guislain décrit en 1852 l'«absence des facultés intellectuelles» sous le nom d'«aphrénie» et leur altération partielle sous celui de «monophrénie», réminiscence de la monomanie d'Esquirol – phrên signifiant «esprit»[16]. Il substitue «noasthénie» à anoïa pour désigner la démence vraie, la fausse étant «la démence aiguë de quelques auteurs». La «polydémence» est une «démence générale», les «monodémences» sont des «démences spéciales», mono- ou paucisymptomatiques. Ces monodémences renaîtront en 1982, quand on isolera les aphasies progressives inaugurales des démences dégénératives[26]. A la noasthénie de Guislain répondra la psychasthénie de Janet, décrite en 1894 sur la base de la neurasthénie, isolée par Beard en 1879 et intégrée par Freud en 1884 dans le cadre de ses «névroses actuelles», «pathologie la plus caractéristique de la sénescence», selon Balier[1]. Aux monophrénies de Guislain succéderont en 1863 les paraphrénies de Kahlbaum, type de folies liées à un moment précis de la condition humaine, telles la paraphrenia hebetica (hêbê signifiant «jeunesse»), rebaptisée «hébéphrénie» par Hecker en 1871, ou la paraphrenia senilis, dont la forme la plus représentative est la presbyophrenia – de presbutês, «vieillard»[11]. Le concept de presbyophrénie sera développé par Wernicke en 1900, qui distinguera une forme chronique irréversible prédémentielle d'une forme aiguë réversible, assimilée par après à la confusion mentale primitive de Chaslin, à la psychose de Korsakoff ou au premier stade, maniaque, de la démence paralytique.

Arrive Augustin Morel[7]. On connaît le succès du tableau clinique qu'il décrit en 1851 dans le chapitre «Stupidité» de ses «Etudes cliniques», stupidité qu'il qualifie de «démence précoce» en 1860 dans son «Traité des maladies mentales», et que Kraepelin consacre en 1893[11]. Comme ce M. Jourdain de Molière qui faisait de la prose sans le savoir, Morel décrit ainsi la schizophrénie lorsqu'il fait de son «immobilisation soudaine de toutes les facultés» l'équivalent précocément et rapidement acquis de la démence innée[28]. Plus généralement, précise Morel, «l'état spécial désigné sous le nom de démence n'est pas, à proprement parler, une forme primitive, c'est plutôt la forme terminative des diverses affections mentales. Si nous examinons la démence dans son acception la plus large, nous resterons malheureusement convaincus que, en dehors de l'aliénation mentale cette terminaison fatale est le lot inévitable de l'humanité. Il existe donc, à proprement parler, deux espèces de démence: la démence naturelle, et la démence résultant d'un état pathologique du cerveau»[28]. Si pour Esquirol la démence était le propre de l'âge, avec Morel elle devient le propre de l'homme: la démence n'est plus sénile (qualificatif ignoré de Morel) mais (et parfois précocément) «terminative».

Le traité «De la démence mélancolique» de Mairet, de 1883, inaugure le chapitre des «pseudo-démences», terme introduit par Wernicke à propos d'un cas atteint de ce que Ganser nommera hystérie crépusculaire en 1898[2]. Du cadre de la stupidité de Georget, Delasiauve isole la stupeur, appelée «mélancolie stuporeuse» par Baillarger, et qui deviendra psychose pernicieuse ou catatonie tardive – la «maladie de Kraepelin» ou «de Pick II» des Anciens, la gliose sous-corticale progressive de Neumann des Modernes[35]. De ce même cadre de la stupidité, Chaslin isole en 1892 «une maladie spéciale, décrite en Allemagne sous la rubrique de Verwirrtheit ou d'Amentia (par Meynert) et que j'appellerais avec M. Delasiauve (en 1861) confusion mentale. La confusion mentale primitive est une affection ordinairement aiguë constituée par une forme d'affaiblissement intellectuel»[4] – donc une sorte de démence, en fait une pseudodémence. Régis en démontre en 1905 le caractère toujours secondaire et rebaptise le tout «onirisme»[21]. Pour illustrer les relations entre démence, pseudodémence et confusion, Toulouse et Mignard auront en 1914 cette formule: «Pour reprendre la fameuse image d'Esquirol, ces fortunes apparemment détruites ou absentes n'étaient dans de nombreuses circonstances que des biens mal gérés»[34].

Vient enfin Kraepelin et les éditions successives de sa Psychiatrie. Jusqu'à la 4e édition de 1893, la démence sénile fait partie, chez Kraepelin comme chez Esquirol, du groupe des «états d'affaiblissement acquis». Depuis Esquirol, elle est la conséquence de l'âge plutôt qu'un processus morbide. Or, le signe le plus évident de l'âge est la sclérose, dont l'artériosclérose décrite par Lobstein en 1833. En 1845, Griesinger avait fait de l'artériosclérose encéphalique la cause du vieillissement cérébral, par hypoxie chronique, donc de la démence sénile[24]. Mais en 1895, Alzheimer démontre que l'athéromatose n'est pas la cause de la sénescence, C.Q.F.D. de la démence sénile. Kraepelin oppose dès lors, dans sa 5e édition de 1896, une démence artériopathique à la démence sénile simple, aux lésions encore in-

connues[9]. Or, certains déments séniles souffrent d'épilepsie, rapportée à cet autre type de sclérose qu'est la «sclérose nodulaire» du cortex cérébral décrite par Chaslin en 1889, les futures plaques séniles. En 1898, Redlich fait de cette miliäre Sklerose le stigmate neuropathologique de la démence sénile non vasculaire.

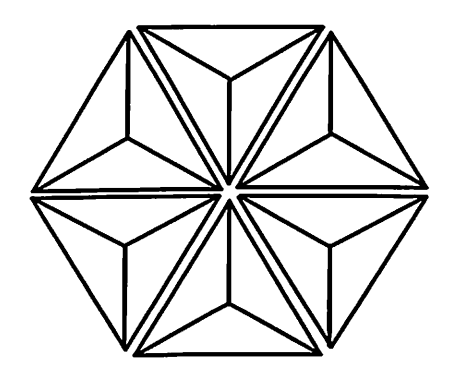
Dans sa 7e édition, de 1904, Kraepelin divise la «folie de la période d'involution» en mélancolie, «délire de préjudice pré-sénile» et démence sénile. Trois ans plus tard, Alzheimer publie le cas d'une dame de 51 ans atteinte de «délire de préjudice pré-sénile»[9], dont le cerveau présente force «nodules de Redlich» et une lésion inconnue: la «dégénérescence neuro-fibrillaire». En 1910, dans sa 8e édition, Kraepelin baptise ce cas «maladie d'Alzheimer»[9, 32] et conclut: «La neuropathologie suggère une forme particulièrement grave de démence sénile, mais le début dans la quarantaine de l'affection l'exclut. On devrait au moins alors parler de senium praecox. Il existe peut-être quelque relation entre la maladie d'Alzheimer et les psychoses pré-séniles»[20]. La réticence de Kraepelin à considérer la maladie d'Alzheimer comme une simple «démence sénile précoce» par vieillissement prématuré va l'amener à définir le cadre redondant des maladies-démences «pré-séniles» et conduire Lhermitte et Nicolas à distinguer en 1924 la «démence sénile pure» des «démences séniles complexes», la première étant subdivisée en «sénescence psychique, phase prémonitoire de la démence», et en «sénilité psychique, démence sénile simple, senium praecox», et les secondes en maladie-démence presbyophrénique, d'Alzheimer, de Pick, etc.[23]. Il faudra attendre 1968 pour que l'équation «démence sénile = maladie = démence pré-sénile», remplace l'équation «démence sénile = vieillesse» et qu'on parle de «démence sénile de type Alzheimer».

Dans le volume de 1912 de sa 8e édition, Kraepelin corrige sa conception trop large du type paranoïde de sa dementia praecox, qui englobe des formes tardives et non démentielles[11, 33]. Il subdivise dès lors les «démences endogènes» en démence précoce et «paraphrénies», délires chroniques à évolution a priori non démentielle, intermédiaires entre la dementia paranoïdes et la paranoïa. Un an plus tôt, Ballet avait introduit le terme de «psychose hallucinatoire chronique»[13] pour désigner la nébuleuse des délires chroniques préséniles qui comprendrait également une schizophrénie tardive[29].

«Le domaine des psychoses préséniles est aujourd'hui probablement le domaine le plus obscur de la psychiatrie»[20]. Cette remarque de Kraepelin de 1910, toujours actuelle, concernant les «psychoses d'involution»[17] a le mérite de resserrer les liens tranchés par Pinel entre délire et démence[14], 25b Pour Le Gouès[22], en 1988, le délire du dément construirait une néo-réalité réparatrice du narcissisme blessé, à visée antidépressive et résurgence du noyau psychotique universel que nous portons tous en nous-mêmes. Selon Gerbeaud, ces délires narcissiques pourraient fort bien être «la bouée de sauvetage» d'une identité qui se noie»[5], d'une psyché qui se lyse. Le Gouès propose ainsi de réserver le terme de démence à la neuropathologie des cérébro-lésés et de promouvoir celui de psycholyse pour désigner leur psychopathologie. La même approche avait vu le XXe siècle naissant rejeter la notion de démence vésanique, Bleuler en 1911 préférer schizophrénie à démence précoce et Mignard dire dès 1921: «La démence (sénile aussi bien que précoce) ainsi comprise n'est point une a-mentia. Ce terme, inusité de nos jours, correspondrait mieux, sans doute, à la conception, selon nous erronée, d'une destruction ou d'une réelle diminution du psychisme. Elle est vraisemblablement une démence, une démission, un retrait, une défaillance durable de l'activité mentale devant les mauvaises conditions qui lui sont faites et malgré lesquelles, cependant, il arrive parfois, à titre exceptionnel, qu'elle développe à nouveau, d'une manière imprévue, certaines remarquables manifestations»[27].

Le neurologue s'intéresserait ainsi au vide, au perdu: le syndrome apraxie-agnosie-aphasie de l'amentia, le psychiatre au résiduel plus ou moins délirant de la dementia avec ses mécanismes compensateurs et de défense. Selon Le Gouès toujours, «le sujet en psycholyse prend appui sur le tiers en se servant de lui comme d'un Moi auxiliaire. On dit que la relation se développe dans le cadre de la dépendance, parce que le sujet est handicapé. Mais a-t-il jamais fonctionné autrement que dans le cadre de la dépendance? Dans l'affirmative, le handicap ne ferait que rendre manifeste ce qu'un certain aménagement de l'existence avait masqué jusque-là. Si la relation antérieure a toujours été symbiotique, quoi d'étonnant à voir le commerce transférentiel reprendre dès que l'échange atteint ce registre-là? Ce ne serait pas le moindre mérite de la clinique de la démence, voire de la clinique de la psycholyse, que de contribuer à montrer que, pour certains types d'organisation mentale, la notion même d'autonomie individuelle ne relève que de l'illusion narcissique»[22].

Selon la loi luxembourgeoise de 1988 relative à l'internement, «la diminution des facultés mentales due au vieillissement n'est pas, à elle



BRISTOL-MYERS SQUIBB

YOUR PARTNER IN

ONCOLOGY

NEW ADDRESS

WATERLOO OFFICE PARK - BUILDING I
Drève Richelle Dreef 161 bte/bus 23/24
1410 Waterloo
Tel : 02/352.74.65 Fax : 02/352.75.66

ETATS DEPRESSIFS

SAATCHI & SAATCHI HEALTHCOM Photo : Jean-Noël Reichel.

CIPRAMIL,
papa retrouve le sourire

Hypersélectif, haute tolérance



CITALOPRAM

L'antidépresseur sérotoninergique



CIPRAMIL® CIPRAMIL, comprimés pelliculés à 20 mg. CIPRAMIL, ampoules de 1 ml, inf. conc. 4%, 40 mg/ml. **INDICATIONS:** Les états dépressifs des dépressions endogènes et non-endogènes. **POSOLOGIE ET MODE D'EMPLOI** Traitement per os : Les comprimés sont administrés en une prise journalière. La posologie est individuelle et sera adaptée à l'état clinique du patient. La dose de départ est de 20 mg/jour, elle peut être augmentée si nécessaire, après deux semaines, à 40 mg maximum 60 mg/jour. Chez les patients plus âgés de 65 ans, la dose sera réduite de moitié et se situe en 10 mg/jour et 30 mg/jour. Chez les patients souffrants d'une insuffisance hépatique, la dose initiale sera de 10 mg/jour et leur état clinique sera suivi régulièrement. Chez des patients ayant une insuffisance rénale, la posologie normale sera maintenue puisque le citalopram n'est éliminé que faiblement (15%) par les reins. L'effet antidépressif et stimulant de l'humeur se manifeste après 2 à 4 semaines de traitement. Si après les 6 semaines de traitement l'effet thérapeutique est insuffisant, le produit sera remplacé par une autre médication. Un traitement par antidépresseurs sera maintenu pendant un temps suffisamment long qui est le plus souvent 4 à 6 mois pour une affection comme la psychose maniaco-dépressive. Dans les cas de dépression unipolaire la durée de traitement est également de 4 à 6 mois. Par contre chez les patients ayant une anamnèse avec des périodes dépressives récidivantes, une durée de traitement d'un an ou davantage est indiquée. Une durée de traitement plus longue, parfois durant plusieurs années, peut prévenir la réapparition d'épisodes dépressifs. Quand l'insomnie et l'agitation font partie du tableau clinique une médication sédative sera ajoutée durant la phase aigue de la maladie. Administration parentérale: La solution concentrée de 40 mg/ml de citalopram pour administration i.v., sera diluée dans 250 ml de soluté physiologique (chlorure de sodium à 0,9%) ou d'une solution de glucose à 5%. Cette solution diluée sera administrée par perfusion i.v. pendant une durée de 2 heures. La dose initiale sera de 20 mg/jour. En fonction de l'état clinique cette dose peut être augmentée jusqu'à 40 mg/jour ou maximum 60 mg/jour. Un traitement continu peut être installé par voie orale à la même posologie que celle du traitement en i.v. et sans période de chevauchement transitoire. Chez l'enfant Il n'y a pas de données sur l'utilisation du cipramil chez l'enfant. **CONTRE-INDICATIONS** Hypersensibilité au citalopram. Vu l'interaction possible avec les I.M.A.O., la combinaison de citalopram avec les I.M.A.O. est contre-indiquée. En principe une période de latence de 14 jours est respectée après l'arrêt d'un traitement par I.M.A.O. et le début de l'administration de citalopram. Il n'y a pas de données sur l'utilisation du citalopram au cours de la grossesse. **EFFETS INDESIRABLES** Les réactions secondaires observées avec le citalopram sont le plus souvent faibles et passagères. Les effets secondaires les plus fréquents sont : nausée, tendance à l'hypersuation, hyposalivation, céphalées et diminution du sommeil. Ils se manifestent le plus souvent durant les 2 premières semaines du traitement et diminuent par après avec l'amélioration de l'état dépressif. Parfois il y a tendance à la bradycardie (en cas de rythme cardiaque lent persistent). Parfois l'on a observé une légère constipation. **LUNDBECK**

seule, un motif suffisant pour le placement». Ainsi, pour le législateur luxembourgeois, démence reste synonyme de vieillesse mais n'est plus synonyme d'aliénation mentale. Elle est par contre devenue à ce point synonyme de dépendance que ce législateur (vierge sans doute, lui, de toute illusion narcissique) préconise la création d'une assurance-dépendance[19] obligatoire, en comptant sur le narcissisme neuropsychiatrique pour rendre celle-ci efficiente en développant une prévention psychogériatrique efficace – mais cela est une autre histoire...

RÉFÉRENCES

1 BALIER C. Troubles névrotiques de la sénescence. Encycl. Méd. Chir., Paris, Psychiatrie, 11-1976, 37530 A-30

2 BERRIOS G. E. «Depressive pseudodementia», or «Melancholic dementia»: a 19th century view. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1985, 48: 393-400.

3 BERRIOS G. E, FREEMAN H. L. Alzheimer and the dementias. Royal Soc Med Services Ltd, 1991.

4 CHASLIN P. La confusion mentale primitive. Ann Méd Psychol, 1892, 16: 225-273.

5 CRISP J. Donner un sens à ce que disent les patients atteints de maladie d'Alzheimer. Alzheimer Actualités, 1994, 90: 6-12.

6 DE SMET Y. La neuropsychologie «précorticale». Histoire de la localisation et de la constitution des «fonctions mentales supérieures», de Thalès de Milet à Franz Josef Gall. Ciaco-UCB, Louvain-la-Neuve, 1986.

7 DE SMET Y. Le Grand-Duché de Luxembourg et la théorie de la dégénérescence de Bénédict Augustin Morel (1809-1873). Bull Soc Sc Méd, 1991, 1: 61-69.

8 DE SMET Y., SPAUTZ J. M. Les démences dégénératives: fondements historiques. Acta Neurol Belg, 1989, 89: 216-225.

9 DE SMET Y., SPAUTZ J. M. Alzheimer, sa vie son oeuvre. Repères diacritiques pour une «maladie». In: Guard O, Michel B (dir), la maladie d'Alzheimer. Medsi/McGraw-Hill. Paris, 1989, pp. 3-16.

10 ESQUIROL E. Des maladies mentales considérées sous les rapports médical, hygiénique et médico-légal. 2 tomes. Paris, Baillière, 1838.

11 GARRABE J. Histoire de la schizophrénie. Seghers, 1992.

12 GOUREVITCH D. Les mots pour dire la folie en latin. A propos de passages de Celse et de Célius Aurélien. Evol Psychiat, 1991, 56: 561 -568.

13 GRIVOIS H. La psychose hallucinatoire chronique . Masson, 1989.

14 GUARD O. Les délires au cours des démences dégénératives et des psychoses de la sénilité. Neuropsy, 1992, 7: 435-440.

15 GUIRAUD P. Evolution de l'idée de démence. Ann Méd Psychol, 1943, 101: 186-199.

16 GUISLAIN J. Leçons orales sur les phrénopathies, ou traité théorique et pratique des maladies mentales. Hebbelynk, Gand. Baillière, Paris,1852.

17 HALBERSTADT G. Les psychoses préséniles. Encéphale, 1934, 29: 630-644 et 722-737.

18 HYDE T. M., NAWROZ S., GOLDBERG T. E., BIGELOW L. S., STRONG D., OSTRM J. L., WEINBERGER D. R., KLEINMAN J. E. Is there cognitive decline in schizophrenia? A cross-sectional study. Br J Psychiat, 1994, 164: 494-500.

19 IGL G., JOEL M. E., KERSCHEN N., KNIPSCHEER K. La dépendance des personnes âgées. Vol 2. Bilan du système luxembourgeois et propositions d'évolution. Etude commandée et financée par le Gouvernement du Grand-Duché de Luxembourg, juillet 1993.

20 KRAEPELIN E. Psychiatrie. Ein Lehrbuch für Studierende und Ärzte. II. Band. Klinische Psychiatrie. I. Teil. Verlag Barth. Leipzig, 1910.

21 LANTERI-LAURA G. Les hallucinations. Masson, 1991.

22 LE GOUES G. De la démence à la psycholyse. Evol Psychiat, 1988, 53: 133-144.

23 LHERMITTE J., NICOLAS. La démence sénile et ses formes anatomo-cliniques. Encéphale, 1924, 19: 583-594 et 654-665.

24 LOEB C. The history of vascular dementia. J Hist Neurosci, 1994, 3: 109-114.

25a LUAUTE J. P., FAVEL P., REMY C., SANABRIA E., BIDAULT E. Troubles de l'humeur et démence de type frontal. Encéphale, 1994, 20: 27-36.

25b LUAUTE J. P., GUARD O. Troubles de la reconnaissance visuelle et syndrome de Capgras au cours des démences de type Alzheimer. Alzheimer Actualités, 1993, 81: 6-11.

26 MESULAM M. M., WEINTRAUB S. Spectrum of primary progressive aphasia. In: Rossor MN (ed). Unusual dementias. Clinical Neurology, 1992, vol. 1, no 3, pp. 583-609, Baillière Tindall, London.

27 MIGNARD M. Les variations de valeur de l'activité mentale dans les états démentiels. Encéphale, 1921, 16: 191-200.

28 MOREL B. A. Traité des maladies mentales. Paris, Masson, 1860.

29 PEARLSON G. D., KREGER L., RABINS P. V., CHASE G. A., COHEN B., WIRTH J. B., SCHLAEPFER T. B., TUNE L. E. A chart review study of late onset and early onset schizophrenia. Am J Psychiat, 1989, 146: 1568-1574.

30 PIGEAUD J. Folie et cures de la folie chez les médecins de l'antiquité gréco-romaine. La manie. Les Belles Lettres. Paris, 1987.

31 POSTEL J., RANCOULE M., POSTEL M., LUKSEMBERG M. Les défaillances psychiques du vieillard. La prévention des défaillances psychiques du vieillard. Ann Méd Psychol, 1961, 1: 877-912 et2: 833-848.

32 SCHWARTZ M. F., STARK J. A. The distinction between Alzheimer's disease and senile dementia: historical considerations. J Hist Neurosci, 1992, 1: 169-187.

33 SEGLAS J. La démence paranolde. Ann Méd Psychol, 1900, 12: 232 246.

34 TOULOUSE E., MIGNARD D. La théorie confusionnelle et l'auto-conduction. Ann. Méd, Psychol, 1914, 5: 641 662 et 6: 18-42.

35 VERITY M. A., WECHSLER A. F. Progressive subcortical gliosis of Neumann: a clinicopathologic study of two cases with review. Arch Gerontol Geriatr, 1987, 6: 245-261.

* Travail présenté au 45e Symposium SarLorLux, Lorkin/France, le 21/09/94.

RÉSISTANCE À LA CHIMIOTHÉRAPIE:

NOUVELLES APPROCHES THÉRAPEUTIQUES

F.RIES[1], M. PAULY[2], L. POECKES[2], C. DUHEM[1], M. DICATO[1]

[1] Département d'Hémato-Cancérologie, Centre Hospitalier de Luxembourg
[2] Fondation Recherche Cancer et Maladie du Sang, Luxembourg

INTRODUCTION

La résistance à la chimiothérapie est un des principaux problèmes dans le traitement efficace de la majorité des cancers avancés et métastatiques. Lorsqu'on parle de résistance à la chimiothérapie, il est important de faire la part des choses entre résistance intrinsèque, souvent présente d'emblée, et résistance acquise, se développant en cours d'évolution tumorale, souvent sous une pression de sélection des agents antimitotiques.

De nombreuses tumeurs chez l'homme sont réfractaires à la chimiothérapie de façon intrinsèque et les raisons en sont multiples; les plus importantes sont: mauvaise vascularisation d'une tumeur, avec oxygénation et ph défavorables à l'effet cytotoxique, importante fraction tumorale en phase de croissance nulle ou lente, résistance intrinsèque à certaines drogues, souvent exprimées déjà dans le tissu d'origine. Ces différents facteurs s'expriment souvent de façon variable d'une tumeur à l'autre et selon l'évolution en durée et en volume d'une tumeur. L'effet sélectif de la plupart des agents cytotoxiques sur des tumeurs en phase de croissance rapide permet en partie d'expliquer les succès obtenus dans le traitement de certaines tumeurs rapidement évolutives, même à l'état avancé (leucémies, lymphomes, tumeurs testiculaires), ainsi que sur des tumeurs qui sont moins chimiosensibles à l'état avancé mais curables dans une certaine mesure dans un contexte de chimiothérapie adjuvante (ostéosarcome, cancer mammaire, cancer du côlon) (1, 2, 3). Pour ces dernières tumeurs, on admet généralement que la maladie minimale résiduelle présente une cinétique de croissance et une accessibilité à la chimiothérapie plus favorable par rapport à de grosses masses tumorales. D'autre part, du moins pour certaines de ces tumeurs, le risque d'émergence d'une résistance acquise est certainement moindre à ce stade de la maladie.

RÉSISTANCE AUX CYTOTOXIQUES

En ce qui concerne la résistance acquise à la chimiothérapie, la dernière décennie nous a apporté de multiples renseignements, surtout depuis la description de la résistance pléiotrophique ou multiple drug resistance (MDR) (4, 5, 6, 7, 8). La P-glycloprotéine 170 décrite par Juliano et Ling intervient par son effet de pompe à efflux dans l'évacuation de nombreuses substances cytotoxiques en dehors de la cellule tumorale, et ce phénomène s'amplifie souvent en cours d'évolution tumorale suite à un processus de sélection. Les drogues concernées sont généralement dérivées de substances naturelles, avec une résistance croisée plus ou moins prononcée entre elles selon l'agent de sélection utilisé. La liste des drogues concernées par le phénotype MDR est longue et comprend les vinca-alcaloïdes (vincristine, vinblastine, vindésine), les épipodophylotoxines (VP16, VM 26), les anthracyclines et dérivés anthracenediones (doxorubine, daunorubicine, épirubicine, mitoxantrone), les antibiotiques autres (mithramycine, mitomycine, actinomycine D) ainsi que des drogues nouvelles comme le taxol et le taxotere. La présence de la résistance de type MDR peut être mise en évidence au niveau du DNA cellulaire (amplification du gène MDR-1), au niveau du RNA messager (amplification de la transcription) et au niveau protéique (surexpression de la p-glycoprotéine de membrane) (5, 6, 7). Le gène MDR-1 peut être considéré comme un gène ancestral régulé au niveau d'introns, transcrit de façon variable d'un type cellulaire à un autre, servant à protéger certains tissus de différentes substances naturelles potentiellement toxiques (8) (9). Une surexpression du phénotype MDR peut être présente dans certains tissus normaux (placenta, côlon, rein, pancréas, endothélium cérébro-méningé), dans certaines tumeurs au moment du diagnostic initial (cancer du rein, côlon, pancréas) mais souvent la surexpression se fait en cours d'évolution du cancer (leucémies, lymphomes, myélomes, cancers du sein, cancers de l'ovaire) (6,10). Conjointement avec la description de la résistance de type MDR, de multiples drogues ont été décrites comme potentiellement actives in vitro et in vivo dans l'inhibition de l'efflux du cytotoxique par un blocage de la pompe (verapamil, quinine, quinidine, tamoxifène, progestérone, cyclosporine A, phénothiazides, etc). Certaines de ces drogues ont fait l'objet d'études in vivo comme réverseurs de la résistance (11-16). Après quelques publications prometteuses en étude de phase II, plusieurs études randomisées récemment publiées ont donné des résultats plutôt décevants (18, 19, 20).

En dehors de la résistance de type MDR classique, d'autres mécanismes de résistance pléiotrophique ont été décrits. Ainsi, la résistance pléiotrophique «atypique» pourrait être due en partie à une diminution de l'effet de certaines drogues sur l'activité topoisomérase II; ceci a été décrit pour les épipodophylotoxines avec effet croisé pour les anthracyclines et la m-AMSA (21, 22). D'autre part, l'expression de multiples enzymes intervenant dans le métabolisme des cytotoxiques peut être altérée; on peut ainsi aboutir à une réduction de l'activation métabolique de certains cytotoxiques, soit à une meilleure inactivation. D'autres activités enzymatiques peuvent par amplification améliorer les mécanismes de réparation du DNA, améliorer les voies de synthèse alterne ou accroître la synthèse d'une substance cible. A l'opposé du modèle MDR, certains de ces mécanismes de résistance peuvent être relativement spécifiques pour un type de drogue, comme dans le cas de l'amplification de la déhydrofolate reductase, cause établie de résistance au méthotrexate (23). Une telle résistance sélective peut d'ailleurs rendre la cellule plus vulnérable à des cytotoxiques d'un autre groupe, d'où l'un des avantages théoriques des schémas de chimiothérapie combinée et/ou alternée (24).

Il est intéressant de noter également que pour de nombreux antimitotiques (comprenant les agents anti-fuseau mitotique, les antibiotiques et antimétabolites, la résistance peut devenir pratiquement totale alors que la résistance aux agents alkylants devient rarement complète, permettant souvent de maintenir un effet dose-reponse. Toutes ces considérations peuvent avoir un intérêt dans l'élaboration de schémas nouveaux de chimiothérapie.

NOUVELLES APPROCHES THÉRAPEUTIQUES

Les nouvelles approches thérapeutiques doivent dans la mesure du possible essayer de tirer profit de toutes les connaissances disponibles sur la resistance intrinsèque d'une part, acquise d'autre part, ainsi que d'autres renseignements concernant la biologie des cellules tumorales. En dehors des anciens facteurs de pronostic (taille, grade histologique, status nodal, etc.), de nouveaux facteurs sont actuellement en cours d'investigation (ploidie, index de prolifération, expression de divers oncogènes, expression de la p-glycoprotéine 170, etc..) (15, 25, 26, 27, 28). En ce qui concerne l'expression de la p-glycoprotéine, les études de corrélations avec la clinique indiquent qu'une expression constitue avant tout un critère de mauvais pronostic, plutôt qu'un critère prédictif

de résistance à la chimiothérapie, du moins dans le cas des sarcomes (29, 30). La détermination de certains de ces nouveaux facteurs de pronostic est entrée ou rentrera dans la routine clinique et permettra une meilleure sélection des patients, tant pour les traitements adjuvants que pour le traitement de la maladie métastatique. Certains de ces facteurs pourront être suivis en cours d'évolution de la maladie pour permettre une adaptation du traitement en conséquence. Le traitement pourra être modulé au niveau de la dose, du mode d'administration, de la combinaison de cytotoxiques, de l'alternance ou de la séquence de différents schémas, de l'utilisation d'inhibiteurs de la résistance, de l'adjonction d'agents non chimiothérapeutiques de type modificateurs de la réponse biologique, d'agents de différenciation, d'agents antihormonaux, etc.

LE ROLE DE LA DOSE

Dans la plupart des modèles expérimentaux, il apparaît que l'émergence de résistances aux cytotoxiques est favorisée par l'exposition des cellules cancéreuses à de faibles concentrations de l'antimitotique concerné (4, 31, 32, 33). In vivo, l'utilisation d'antimitotiques à hautes doses peut s'accompagner encore d'un effet antitumoral, même s'il y a résistance à des doses conventionnelles; ceci a été démontré dans le cas du méthotrexate et du cisplatine, par exemple (34). Dans la plupart des études, concernant la maladie de Hodgkin, certains lymphomes de haut degré de malignité ainsi que d'autres tumeurs curables par chimiothérapie, le rôle de la relation dose-réponse a été clairement établi (35). Cet effet est également retrouvé pour des tumeurs moins chimiosensibles, comme le cancer du sein, avec présence d'un désavantage certain pour les schémas sous-dosés (36, 37, 38, 39). D'après ces données, il apparaît qu'il y a lieu de respecter les doses, éventuellement aux dépens de l'intervalle ou aux dépens du nombre d'agents inclus dans le schéma. Dans le contexte de nos connaissances de la cinétique tumorale, il apparaît qu'il y aurait un avantage théorique à augmenter la dose en fin de traitement (intensification tardive). Ce rôle reviendrait essentiellement aux agents alkylants, moins dépendants du cycle cellulaire et agents pour lesquels la résistance est rarement complète. Le principe de l'intensification tardive a été expérimenté dans différents cancers, avec un succès variable. Certains échecs, particulièrement dans les rares études sur les tumeurs solides (sein, ovaire, poumon, mélanome) pourraient provenir d'un mauvais choix du schéma utilisé ou de l'inclusion de patients avec une maladie résiduelle trop importante (40, 41). Par rapport aux approches d'intensification par chimiothérapie sous couverture de moelle (souvent appliquée dans les années 1970-1990 (40, 41, 42), l'utilisation plus récente des facteurs de croissance hématopoïétiques, (G-CSF et GM-CSF) et l'infusion après chimiothérapie intensive de cellules souches périphériques a facilité les programmes d'intensification avec réduction de la morbidité et de la mortalité; en effet, la période d'aplasie médullaire post-chimiothérapie peut être raccourcie de façon significative et des chimiothérapies semi-intensives et même intensives peuvent se faire avec un minimum de complications (43, 44). Dans le contexte des intensifications avec support hématopoïétique, une étude randomisée, récemment publiée dans le domaine du cancer du sein métastatique, a montré l'avantage d'une intensification précoce (2 cures très intensives), en comparaison avec un programme de chimiothérapie classique, avec avantage en termes de réponse et de survie (45).

LE ROLE DU SCHÉMA ET DU MODE D'ADMINISTRATION

De multiples schémas et modes d'administration sont possibles: monothérapie, polychimiothérapie, traitement oral, intraveineux en bolus, intraveineux en continu, chrono-chimiothérapie, perfusion régionale, chimiothérapie alternée, chimiothérapie séquentielle, chimio-hormonothérapie, chimio-potentialisation de la radiothérapie, recrutement hormonal avant chimiothérapie, association de chimiothérapie et de modificateurs de la réponse biologique et de facteurs de croissance hématopoïétiques. Certains schémas compliqués de polychimiothérapie alternée se sont basés sur des modèles théoriques (hypothèse de Goldie et Coldman, par exemple) pour vaincre grâce à une alternance rapide des antimitotiques des résistances déjà établies dans une population tumorale très hétérogène (24). La plupart des travaux cliniques effectués dans ce domaine ont été peu convaincants, du moins par rapport aux meilleurs schémas de polychimiothérapie classique, disponibles dans le domaine en question. L'erreur de cette approche, par ailleurs intéressante, pourrait avoir été de ne pas avoir tenu compte de la possibilité d'une cinétique de croissance hétérogène dans une tumeur par ailleurs hétérogène pour la résistance aux cytotoxiques et d'avoir négligé la possibilité d'une différence entre le pouvoir antimitotique plus ou moins sélectif des différents régimes qui sont alternés (46). En incluant ces nouvelles variables dans un modèle mathématique, Day a pu montrer que dans de nombreux

cas, un schéma séquentiel pourrait l'emporter sur un schéma alterné (47). Tenant compte des données de cinétique cellulaire et de l'installation potentielle de résistances, ceci voudrait dire qu'on aurait intérêt à agir pour commencer sur les populations cellulaires en croissance rapide par des agents phase spécifique, tout en utilisant dès le départ les agents qui sont à risque pour l'installation de résistances (vinca alcaloïdes, anthracyclines, par ex.). Dans ce modèle séquentiel, on garderait pour la fin les agents potentiellement actifs sur des populations cellulaires en phase de croissance lente et partiellement résistantes (c'est-à-dire surtout les agents alkylants). Ainsi, dans le traitement adjuvant du cancer du sein à haut risque de rechute, la séquence adriamycine (4 cures) puis CMF (8 cures) offre un avantage net sur l'alternance de deux cures de CMF avec une cure d'adriamycine (12 cures au total) (34). Dans ce même ordre d'idées, nous avons utilisé dans notre service l'épirubicine à hautes doses, seule puis en combinaison avec le Taxol dans le cancer du sein métastatique avec un traitement d'attaque de 4-6 cures, puis en fonction de différents paramètres (âge, réponse au traitement, hormonosensibilité de la tumeur, atteinte osseuse versus viscérale, etc..), poursuite par un traitement adapté à chaque situation en question (par ex. hormonothérapie, chimiothérapie de type CMF, chimiothérapie intensive de consolidation) (43)(49).

Pour l'avenir, il est possible que des contrôles in vivo de la ploïdie tumorale par cytométrie de flux ou d'image avant et après traitement, soit des changements de spectre en examen par résonance magnétique nucléaire, pourront nous aider à élaborer un traitement sur mesure, sur base des données comparatives, après une première cure de chimiothérapie. Il est possible que pour des tumeurs aussi hétérogènes que les tumeurs mammaires nous aboutirons à des schémas élaborés, sur mesure, en fonction des données de cinétique cellulaire, d'hormonosensibilité, de résistance à certaines drogues. Il sera probablement possible d'opter dès le départ pour une solution plus ou moins cytotoxique ou cytostatique selon les données récoltées.

LA CHIMIOTHÉRAPIE PREMIERE

Les données acquises sur les mécanismes de résistance aux cytotoxiques devraient nous encourager à poursuivre dans la voie de la chimiothérapie première(neo-adjuvante), permettant théoriquement une meilleure prévention de la chimio-résistance par l'usage précoce des drogues et permettant un contrôle direct de l'efficacité du traitement la chimiothérapie et le type de chimiothérapie adjuvante ultérieure. Les progrès dans le domaine de la biologie du cancer peuvent être appliqués plus facilement à la clinique dans le cas de tumeurs primitives laissées en place (contrôle par cytoponction de la ploïdie, du phénotype MDR, de l'expression d'oncogènes, etc.). Ceci peut servir dans la détermination du pronostic et dans l'approche thérapeutique ultérieure au niveau systémique, sans pour autant compromettre le traitement local. Dans un protocole sur le cancer du sein localement avancé et métastatique actuellement en cours dans notre service (49), nous avons observé, avec une chimiothérapie semi-intensive associant épirubicine + Taxol + G-CSF, sur des tumeurs mammaires très avancées (stade T4), des réponses complètes pathologiques (documentées par histologie sur tumorectomie ou mastectomie de propreté) chez 3 patientes sur 3 traitées à ce stade (résultats non publiés). Il est clair qu'un traitement qui s'avère efficace dans la maladie cancéreuse métastatique et localement très avancée le sera certainement pour des tumeurs moins avancées (stade 2 et 3 par ex.) et trouvera sa place à la fois dans un contexte néo-adjuvant et adjuvant (50).

RÉVERSION DE LA RÉSISTANCE AUX CYTOTOXIQUES

Dans le domaine du phénomène MDR, de multiples agents ont été décrits in vitro comme inhibiteurs de la pompe à efflux p-glycoprotéine 170 (11, 12, 13). Si la réversion d'une chimiorésistance peut être excellente sur le modèle in vitro (cas du verapamil, par exemple), les taux plasmatiques efficaces nécessaires in vivo peuvent s'avérer potentiellement dangereux.

De nombreuses études cliniques sont actuellement en cours dans différentes pathologies tumorales. Dans le cas du myélome multiple, Dalton et al. ont montré une utilité potentielle du verapamil en i.v. continu en combinaison avec le schéma VAD (vincristine, adriamycine, dexamethazone) chez des patients réfractaires à ce même schéma, avant l'adjonction du verapamil (15). En ce qui concerne le cancer du sein réfractaire aux anthracyclines, nous avons montré une activité thérapeutique marginale pour la combinaison adriamycine-vincristine + verapamil IV en continu (trois réponses partielles sur 16 patientes traitées) avec une toxicité neurologique et hématologique vraisemblablement accrue (16). Des inhibiteurs potentiellement plus actifs et moins toxiques que le verapamil sont actuellement en expérimentation; certaines combinaisons comme l'association verapamil-quinine par exemple pourraient per-


Augmentin
TRADE MARK


BE
WINNER
PNEUMO
BRONCHITES
OTITES
OTITES - SINUSITES
OTITES - BRONCHITES
SINUSITES - PNEUMONIES

mettre un blocage de la pompe à plus faible dose (51).

Nos connaissances actuelles du phénotype MDR semblent indiquer qu'il sera utile, dans les cancers a risque pour ce type de résistance, d'utiliser les drogues respectives aussi tôt que possible et à dose suffisante. La principale leçon à tirer semble néanmoins être celle que l'expression du phénotype MDR semble être un bon indicateur de pronostic (29) (30) (52), ce qui devrait permettre son utilisation dans la sélection de patients nécessitant une approche thérapeutique particulièrement agressive dès le départ.

L'étude du phénotype MDR nous a également révélé une surexpression de la p-glycoprotéine-170 au niveau du système capillaire cérébral, mécanisme d'autodéfense probable de notre cerveau (53). L'émergence de lésions secondaires dans ce sanctuaire devient un problème classique dans de nombreux cancers par ailleurs chimiosensibles. L'utilisation judicieuse, en préventif, de drogues permettant un passage cérébro-méninge (méthotrexate à hautes doses ou cisplatine, par exemple) pourrait être un remède pour ce type de problème. D'un autre côté, l'utilisation conjointe à la chimiothérapie d'agents puissants, inhibiteurs de la pompe à efflux, pourrait éventuellement exposer notre cerveau à des phénomènes de toxicité jusqu'ici méconnus. Cette remarque s'applique d'ailleurs également à d'autres tissus ou organes (16, 53).

Dans le domaine de la thérapie génique, l'interaction avec le gène MDR ouvre certainement des nouvelles possibilités thérapeutiques avec l'espoir de pouvoir bloquer la surexpression du gène dans les cellules cancéreuses d'une part et d'autre part d'introduire ce gène dans des cellules qu'on souhaiterait protéger de l'effet de la chimiothérapie (cellules de la moelle ou cellules souches périphériques par ex.) (54).

AUTRES APPROCHES

La révélation du spectre de la chimio-résistance, sous tous ses aspects, nous oblige à lutter contre cette résistance mais doit également nous faire réfléchir sur d'autres approches thérapeutiques, résolument différentes. Il s'agit d'intégrer les modificateurs de la réponse biologique (interférons, interleukines et autres cytokines) et les agents de différenciation (rétinoïdes par ex.) dans notre arsenal thérapeutique (55, 56). Les connaissances dans le domaine de l'interférence avec le processus de migration et de nidation métastatique devra trouver des applications thérapeutiques (57). Des progrès dans l'immunothérapie du cancer seront probablement possibles grâce à une meilleure connaissance de l'immunogénicite tumorale et de l'immunosurveillance anti-tumorale de l'hôte (58). Finalement, les progrès dans le domaine de la biologie moléculaire devraient aboutir dans le domaine de la thérapie génique (59, 60).

CONCLUSION

Nos connaissances des mécanismes de résistance aux cytotoxiques nous obligent à revoir nos protocoles thérapeutiques. Le rôle du respect des bonnes doses devrait rester primordial; l'utilisation précoce des drogues susceptibles d'induire une résistance pourrait s'avérer utile, tout comme l'utilisation tardive et intensive d'agents moins sensibles aux mécanismes de resistance et potentiellement plus actifs sur une maladie minimale résiduelle qui serait à croissance lente. Une meilleure exploration des caractéristiques biologiques de chaque tumeur individuellement devrait permettre un traitement sur mesure, surtout dans le contexte de la chimiothérapie première. Des progrès devront être faits dans la prévention de la resistance, dans la lutte contre les diverses résistances établies et dans la couverture des sanctuaires à la chimiothérapie. Une ouverture devra être faite vers d'autres formes de traitement: agents de différenciation, modificateurs de la réponse biologique, inhibiteurs du processus métastatique, facteurs de croissance respectivement avant et après chimiothérapie, targeting par anticorps monoclonaux et traitement génétique du cancer.

REFERENCES

1. YOUNG R. C. and DE VITA V. T. Cell cycle characteristics of human solid tumors in vivo
Cell Tissue Kinet 1970; 3 : 285

2. DE VITA V. T. Cell Kinetics and the chemotherapy of cancer
Cancer Chem Rep 1971; 3 : 23

3. NORTON L.A. Gompertzian model of human breast cancer growth
Cancer Res 1988 ; 48 : 7067

4. JULIANO R. L. and LING V. A. A surface glycoprotein modulating drug permeability in Chinese hamster ovary cell mutants
Biochem Biophys Acta 1976; 455(1) : 152

5. TSUORO T., SUGIMOTO Y., HAMADA H. et Al. Detection of multidrug resistance markers, P-glycoprotein and mdr I m-RNA in human Leukemia cells
JPN J Cancer Res 1987; 78 : 1415

6. PASTAN I. and GOTTESMAN M. Multidrug resistance in human cancer

NEJ Med 1987; 316 : 1388

7. DICATO M., PAULY M., RIES F., POECKES L. In vitro studies of multi-drug resistance

Annales de Biol.Clin. 1993, 4 : 273-274

8. PAULY M., RIES F., DICATO M. The genetic basis of multidrug resistance

Pathology Res & Practice 1992, 188 : 804-807

9. PAULY M., KAYSER I., SCHMITZ M. et al. The Human mdrl (Multidrug Resistance) Gene Harboursa long Homopyrimidine-Homopurine Sequence next to a Cluster of Alu Repeated Sequences in Intron 14

Gene 1995, 153 : 299-300

10. SCHNEIDER J., BACK M., EFFERTH LT. et al. P-glycoprotein expression in treated and untreated breast cancer.

Br J Cancer 1989, 60 : 815

11. STEWART D. J., EVANS W. K. Non-chemotherapeutic agents that potentiate chemotherapy efficacy.

Cancer Treat Rev 1989 ; 16 : 1

12. GOTTESMAN M. M., PASTAN I. Clinical trials of agents that reverse multidrug resistance

J Clin Oncol 1989 ; 7 : 409

13. TSUORO T. Mechanisms of multidrug resistance : implications for therapy

JPN J Cancer Res 1988 ; 79 : 285

14. OZOLS R. F., CUNNION R. E, KLECKER R. W. et al. Verapamil and Adriamycin in the treatment of drug-resistant ovarian cancer patients

J Clin Oncol 1987 ; 5 : 641

15. Dalton W. S., GROGAN T. M., MELTZER P. S. Drug-resistance in multiple myeloma and non-Hodkin's lymphoma : detection of p-glycoprotein and potential cirumvention by addition of verapamil to chemotherapy

J Clin Oncol 1989 ; 7 : 415

16. RIES F., DICATO M. Treatment of advanced and refractory breast cancer with doxorubicin, vincristine and continuous infusion of verapamil. A phase I-II clinical trial.

Med Oncol and Tumor Pharmacother 1991 ; 1 : 39

17. SONNEVELD P., DURIE B. G. M., LOKHURST H. M. et al. Modulation of multidrug-resistant multiple myeloma by cyclosporin.

Lancet 1992, 340 : 255-259

18. DALTON W. S., CROWLEY J. J., SALMON S. et al. A phase III randomized study of oral verapamil as a chemosensitizer to reverse drug resistance in patients with refractory myeloma: Southwest Oncology Group Study

Cancer, 1995 ; 75 : 815-820

19. MILROY R. A randomized clinical study of verapamil in addition to combination chemotherapy in small cell lung cancer.

Br J Cancer, 1993 ; 68 : 813-818

20. WISHART G. C., BISSETT D., PAUL J. et al. Quindine as a resistance modulator of Epirubicin in advanced breast cancer : mature results of a placebo-controlled randomized trial.

J.Clin.Oncol 1994 ; 12 : 1771-1777

21. MORROW C. S, COWAN K. H. Mechanisms and clinical significance of multidrug resistance.

Oncology 1988 ; 10 : 55

22. DANKS M. K., YALOWICH J. C., BECK W. T. Atypical multiple drug resistance in a human leukemic cell line selected for resistance to teniposide (VM-26)

Cancer Res 1987 ; 47 : 1297

23. CURT G. A, CARNEY D. N, COWAN K. H. et al. Unstable methotrexate resistance in human small-cell carcinoma associated with double-minute chromosomes.

NEJ Med 1983 ; 308 : 199

24. GOLDIE J. H and COLDMAN A. J. The genetic origin of drug resistance in neoplasms : implications for systemic therapy

Cancer Res 1984 ; 44 : 3643

25. BARLOGIE B., RABER M. N., SCHUMANN J and al.

Flow cytometry in clinical cancer research

Cancer Res 1983 , 43 : 3982

26. CORNELISSE C. J., VAN DE VELDE C. J. M., CASPERS R. J. C. and al. DNA ploïdy and survival in breast cancer patients

Cytometry 1987 ; 8 : 225

27. POECKES L., RIES F., DICATO M. et al.

Image Cytometry in solid tumors

Bull.Soc.Sci.Med 1992 1: 17

28. SANTILIPPO O., RONCHI E., DE MARCO C. et al. Expression of p-glycoprotein in breast cancer and in vitro resistance to doxorubicin and vincristine.

Eur J Cancer 1991 ; 27 : 155-158

29. CHAN H. S. L., THORNER P. S., HADDAD G., LING V. Immunohistochemical detection of p-glycoprotein : prognostic correlation in soft tissue sarcoma of childhood.

J Clin Oncol 1990 ; 8 : 689-704.

INDICATIONS ENREGISTREES

Après chimiothérapie cytotoxique
Après greffe de moelle osseuse
Neutropénie chronique sévère

FACILITE D'EMPLOI

Solution prête à l'emploi
Un flacon par jour
Deux présentations

FIABILITE

Le facteur de croissance hématopoiétique le plus utilisé
Plus de 500.000 patients traités dans le monde entier

Neupogen réduit le risque infectieux[1]
Neupogen permet de respecter les doses et les délais des chimiothérapies [2,3]



(1) Crawford et al, 1991 - (2) Pettengell et al, 1992 - (3) Trillet-Lenoir et al, 1993

AMGEN



Amgen S.A.
Av. M. Thiry 200 - 1200 Bruxelles
02/ 775.27.11

Roche S.A.
Rue Dante 75 - 1070 Bruxelles
02/ 525.82.11

30. BALDINI N., SCOTLANDI K., BARBANTI-BRODANO G. et al. Expression of p-glycoprotein in high-grade osteosarcomas in relation to clinical outcome.

NEJ Med, 1995 ; 333 : 1380-1385

31. FOJO A. T, WHANG-PENG J., GOTTESMAN M. M. et al. Amplification of DNA sequences in human multidrug resistant KB carcinoma cells

Proc Natl Acad Sci USA 1985 ; 82 : 7661

32. FAIRCHILD C. R, IVY S. P, KAS-SHAN C. S. et al. Isolation of amplified DNA sequences with pleitrophic drug resistance from human breast cancer cells.

Cancer Res 1987 ; 47 : 5141

33. MELTZER P. S, CHANG Y. C, TRENT J. M. Analysis of dihydrofolate reductase gene amplification in a methotrexte-resistant human tumor cell line

Cancer Genet Cytogenet 1985, 17 : 289

34. OZOLS R. F., OSTCHEGA Y., MEYERS C. E. et al. High-dose cisplatin in hypertonic saline in refractory ovarian cancer

J Clin Oncol 1985 ; 3 : 1246

35. DE VITA V. T., Dose response is alive and well.

J Clin Oncol 1986 ; 4 : 1157

36. HRYNIUK W., LEVINE M. N. Analysis of dose intensity for adjuvant chemotherapy trials in stade II breast cancer

J Clin Oncol 1986 ; 4 : 1162

37. HRYNIUK W., BUSH M. The importance of dose intensity in chemotherapy of metastatic breast cancer.

J Clin Oncol 1984 , 2 : 1281

38. BONADONNA G., VALAGUSSA R. Dose response effect of adjuvant chemotherapy in breast cancer

NEJ Med 1981 ; 304 : 10

39. RIES F., FOCAN C., CLOSON M. T. et al. Dose intensity for Epirubicin is highly correlated to tumor response in advanced breast cancer. Br J Cancer, 1990, 62 : 30

40. SPITZER G., VENTURI G., HORTOBAGY G. et al. High-dose chemotherapy studies with autologous marrow support in human solid tumors. What have we done and where should we be going?

in Gale R. P, Champlin R (ets) : Progress in Bone Marrow Transplantation 1987 ; 827, New York, Alan R Liss

41. RIES F., SCULIER J.-P., DEBUSCHER L., KLASTERSKY J. Expérience récente de la chimiothérapie intensive avec greffe de moelle autologue dans le traitement des tumeurs solides. Rev.Med.Brux. 1985 ; 6 : 668

42. PETERS W. P., ROSS M., VREDENBURGH J. et al. High-dose chemotherapy and autologous bone marrow support after standard-dose adjuvant therapy for high-risk primary breast cancer

J Clin Oncol 1993 ; 11 : 1132-1143

43. RIES F., DUHEM C., BERCHEM G., DICATO M. High-dose Epirubicin in a 2 week schedule in advanced breast cancer

Eur J Cancer 1993, 29A, Suppl 6 : 82

44. CHAO N. J., SCHREIBER J. R., GRINES K. et al. Granulocyte colony-stimulating factor «mobilized» peripheral blood progenitor cells accelerate granulocyte and platelet recovery after high dose chemotherapy.

Blood 1993 ; 81 : 2031-2035

45. BEZWODA W. R., SEYMOUR L., DANSEY R. D. High-dose chemotherapy with hematopoietic rescue as primary treatment for metastatic breast cancer. A randomized trial.

J Clin Oncol 1995 ; 13 : 2483-2489

46. DE VITA V. T. The influence of information on drug resistance on protocol design.

Ann of Oncol 1991 ; 2 : 93

47. DAY R. S. Treatment sequencing, asymetry and uncertainty : protocol strategies for combination chemotherapy.

Cancer Res 1986 ; 46 (8) : 3876

48. BONADONNA G., ZAMBETTI M., VALAGUSSA P., Sequential or alternating Doxorubicin and CMF regimens in breast cancer with more than three positive nodes.

JAMA 1995 ; 15 : 542-547

49. RIES F., DUHEM C., RAUH S., DICATO M. G-CSF (Filgastrim) allows administration of combined Paclitaxel and Epirubicin with high-dose intensity in patients with advanced and metastatic breast cancer ; a phase I-II clinical trial.

Supportive Care in Cancer, Vol.3, Sept. 1995 : 351

50. SEIDMAN A. D., HUDIS C. A., NORTON A. Memorial Sloan Kettering Cancer Center Experience with Paclitaxel in the treatment of Breast cancer : from advanced to adjuvant therapy.

Seminars Oncol 1995 ; 22 Suppl 8 : 3-8

51. SOLARY E., VELAY I., CHAUFFERT B. et al. Sufficient levels of quinine in the serum circumvent the multidrug resistance of the human leukemic cell line K 562/ADM.

Cancer 1991 ; 68 : 1714

52. PINEDO H., GIACCONE G. p-glycoprotein a marker of cancer – cell Behavior
NEJM 1995 ; 333 : 1417-1418

53. PASTAN I., GOTTESMAN M.M.
Multidrug resistance.
Annu. Rev.Med 1991 ; 42 : 277

54. ANDREEF M., ZAOH S., DRACH D ET al. Expression of multidrug resistance (mdr-1) and p. 53 genes in hematologic cell systems : implications for biology and gene therapy.
Cancer Bull 1993, 45 : 131-138

55. SIEGEL J. P. et al. Development of biological therapeutics for oncologic use in : Biologic Therapy of Cancer. Eds de Vita VT et al.
JB : Lippincott 1995, p. 879-890

56. WARRELL R. P. Differentiating agents In : Biologic Therapy of Cancer. Eds de Vita et al.
JB Lippincott 1995 p. 803-816

57. GOLDFARLO R. H., BRUNSON K. W. Antimestastatic therapy In : Biologic Therapy of Cancer. Eds de Vita et al.
JB Lippincott 1995 p. 853-861

58. ROSENBERG S. A. Principles and applications of Biologic therapy In : Cancer, Principles and practice of Oncology. Eds de Vita et al.
JB Lippincott 1993, p. 293-234

59. ROSENBERG S. A. Gene therapy of cancer In: Cancer, Principles and Practice of Oncology.
Eds de Vita et al, JB Lippincott 1993, 2598-2613

60. STEIN C. A. Antisense inhibition of gene expression In: Cancer, Principles and Practice of Oncology Eds de Vita et al. JB Lippincott 1993, p. 2646-2654

Biochimie et intérêt en médecine du NO Physiologie et physiopathologie des oxydes nitriques

MARC KEIPES

Adresse pour corespondance:
98, av. Victor Hugo
L-1750 Luxembourg-Limpertsberg
Tel.: 48 41 31 Fax.: 22 37 77

ABSTRACT

The metabolism of nitric oxyde (NO) and its derivatives has the advantage of ubiquitarian distribution and these compounds have multiple biological effects. The way of synthesis is simple and this biochemistry produces many variable products in normal physiological conditions.

The way of transportation and the pH (giving a particular redox condition) determine its half-life, the function of the molecule and its transmitted message. The advantage of the general distribution of this synthesis is probably a disadvantage in pharmacological approaches.

Drugs which will increase or decrease the NO production have to act in a very precise location in a complex physiology so as not to produce more adverse side-effects in another location than benefic effects on the target. This review is a synthesis of the physiology and pathology of this biological information transmitting system.

KEY WORDS

Nitric oxyde, Endothelium-derived relaxing factor, Diabetes, Islets of Langerhans, Lipoproteins, review.

INTRODUCTION

De sa position marginale de polluant atmosphérique à molécule de l'année 1992 en une décade, c'est l'évolution de l'intérêt que le monde de la recherche porte à une molécule somme toute petite et chimiquement assez banale.

Sa distribution quasi-universelle dans les organes du corps humain, avec des fonctions multiples, permet peut-être d'unifier certains concepts de physiologie de physiopathologie, d'immunologie et des neurosciences.

BIOCHIMIE: À PARTIR DE L'ORIGINE DE LA MOLÉCULE JUSQU'À SA DESTINÉE

Les points communs de cette biochimie sont tout d'abord l'origine du NO endogène. Ce NO provient de l'oxydation de la L-Arginine en présence de NADPH et d'un certain nombre de cofacteurs (et il existe quelques rares autres substrats comme la N-hydroxy guanidine; cf. schéma n° [19].

L'enzyme responsable de cette oxydation est la NO synthase qui a une forte homologie avec les cytochromes P450. Elle contient un hème (une protoporphyrine de type IX) héminique. Il y a plusieurs catégories et isoformes de cette enzyme. Il faut surtout différencier les formes constitutionnelles (présentes dans toutes les cellules du tissu concerné) des formes inductibles (par un événement X, comme par exemple dans la plupart des cellules du système immunitaire). Les NO synthases peuvent être solubles ou fixées à leurs cellules originaires. La forme soluble permet bien sûr une plus grande diffusion de cette enzyme dans des zones où il n'y a pas d'enzymes constitutionnelles ou inductibles. Cette enzyme est codée au niveau de gènes dans au moins 3 domaines différents, expliquant les différentes isoformes retrouvées.

La molécule d'oxygène est insérée dans l'arginine (substrat) avec comme résultat la production de NO et de citrulline.

Pour chaque enzyme qui se «respecte» il faut un inhibiteur spécifique. Ici l'intérêt des inhibiteurs est de permettre pour chaque modèle expérimental, de vérifier l'effet du NO dans des conditions d'excès ou de déficit de production de NO endogène.

Selon les réactions observées on pourra déduire des hypothèses concernant la physiologie et également des possibilités d'intervention pharmacologiques en physiopathologie animale et humaine.

Le transport de ces molécules est important, car la notion des produits dérivés du NO intervient (de différentes formes rédox). Ainsi nous obtenons une information sur la demi-vie du produit voire sa fonction in ultimo. Par exemple certains composés S-nitroso-cystéine, ou NO*, et encore certains complexes fernitrosyl sont en question pour l'identité du Endothelium Derived Relaxing Factor (EDRF) [20].

D'autres formes de nitrosyl feriques ou de liaisons avec l'albumine sérique permettent un transport et une existence physiquement plus éloignée de leur lieu de production.

Donc en fonction du transporteur et de la forme de liaison avec le transporteur, le NO peut avoir des actions variables voire carrément opposées. (p. ex: effet cytotoxique et cytoprotecteur selon les conditions expérimentales).

La formation de ces composés intermédiaires de transport dépend essentiellement du pH (car le pKa de ces composés est différent) et du potentiel rédox environnant (p. ex: lors d'une ischémie dans un territoire vasculaire, d'un rejet d'allogreffe aigue...), production d'acides, débris des cellules mortes. On peut donc en fonction de la forme rédox NO+; NO* ou NO- parler de multiples formes de NO justifiant ainsi le titre de cet article.

Comme la demi-vie du NO varie en fonction du transport, la notion de stock ou de réserve en NO intervient. La molécule de transport fait un «emballage» rendant ainsi la demi-vie plus longue, permettant une action à distance dans le temps ou dans l'espace (c.-à-d. dans des groupes cellulaires ou organes avoisinant). Cette sécrétion paracrine peut également devenir autocrine.

On peut également voir ces composés avec un rôle tampon captant un excès de NO dans certaines situations physiopathologiques.

L'interaction avec la cible pour déterminer l'effecteur (ou encore par analogie: second messager) intervient grossièrement à quatre niveaux pour obtenir des réponses biologiques de 3 classes.

Le principal effecteur est sûrement la guanylmonophosphate (GMP) cyclase produisant du GMP cyclique (GMPc). Comme on l'a déjà précisé, pour cette interaction, l'état rédox joue un rôle capital pour expliquer les possibles effets opposés dans certains modèles expérimentaux qu'on retrouve dans la littérature. L'état de liaison avec un métal ou un groupement thiol (et donc son état rédox) conditionne aussi l'ampleur (et non seulement la dureé) de l'activation de la GMP cyclase.

La nitrosylation de groupements thiols semble activer certaines enzymes. Par exemple la réaction du NO avec des thiols de protéines membranaires paraît associée à des effets antimicrobiaux (influence sur les effecteurs macrophages et/ou sur le microbe) [13].

Par ailleurs elle est associée à des effets d'ouverture de récepteur ligand dépendant, d'où une altération de la fonction des cellules musculaires lisses (cf. schéma n° 2).

Un domaine moins exploré, la transduction de signaux par une ribosylation de protéines sulfhydriles médiée par l'ADP, lie la biochimie du NO à des processus GMP cycliques indépendants.

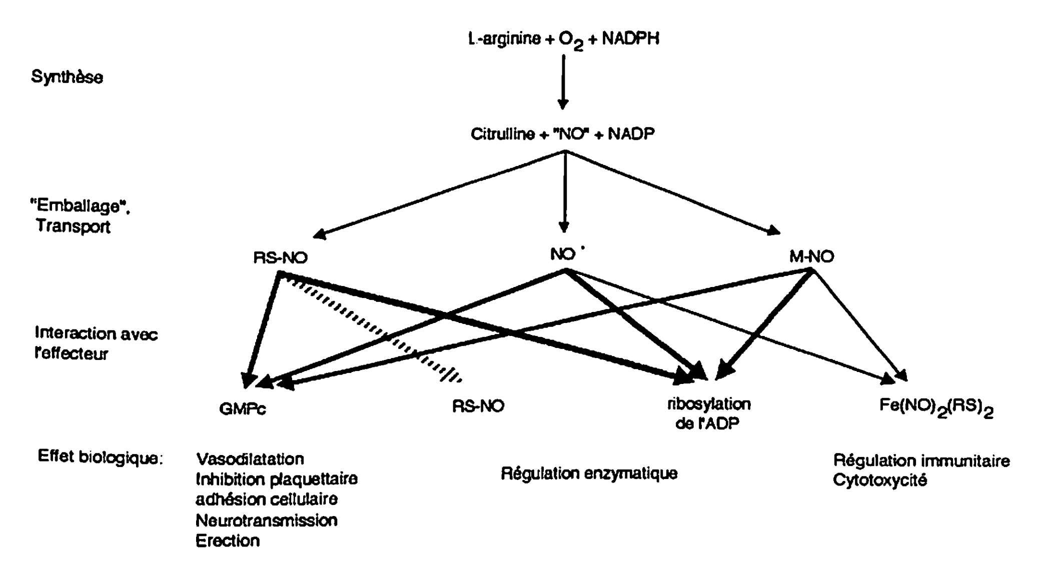


Schéma n°: 1: *Biochimie et effets biologiques du NO: Après la synthèse du NO le transport voire «l'emballage» trois classes de composés (selon leur liaison avec un thiol, un metal ou sous forme de radical) provoquent une réaction avec l'effecteur (ou second messager) qui donne lieu à une reponse des systèmes biologiques cités dans le schéma.*

Les formes intervenant dans la cytotoxicité et la régulation des réactions immunes, ne sont pas encore bien éclairées. On y retrouve aussi bien des associations à des métaux que des liaisons avec des groupements thiols.

Le métabolisme et l'excrétion du NO chez l'homme finit par une captation (uptake) dans les globules rouges. On y observe une conversion en une molécule de nitrate et une de méthémoglobine. Ceci semble être la voie catabolique majoritaire du NO endogène. Le nitrate rediffuse au niveau plasmatique pour être éliminé au niveau rénal.

De ces multiples interactions avec les effecteurs biologiques découle automatiquement la gamme de fonctions physiologiques et de physiopathologie [15, 19].

INTÉRET DU NO EN MÉDECINE.

La relaxation du muscle lisse constitue le premier modèle biologique intéressant car utilisé de façon empirique depuis longtemps avec les dérivés de la trinitrine (donneurs de NO).

L'EDRF ne correspond pas uniquement au NO car la réaction vasculaire dépend de la localisation des vaisseaux, selon l'organe.

Le nitrosyl donc l'anion NO- possède autant de puissance vasodilatatrice que le radical NO* (les composés S-nitrosyl cystéine ont déjà été cités). Par exemple au niveau des vaisseaux cérébraux l'EDRF n'est pas identifiable au NO* seul [6, 17].

Encore une fois les différences localisées de pH et du potentiel rédox dans certains vaisseaux sanguins peuvent expliquer cette diversité.

L'effet d'inhibition plaquettaire peut s'expliquer par la sécrétion de NO lors de l'application de forces de cisaillement sur les cellules endothéliales due à la traction exercée par la viscosité du flux sanguin. Ce NO diffuse localement dans les plaquettes. Il y provoque une stimulation de la GMP cyclase ce qui augmente le taux de GMP cyclique et entraîne une réduction des concentrations intraplaquettaires en Ca 2+. Ceci supprime l'adhésion et l'aggrégation et stimule une production d'AMPc dépendante de la prostacycline [3, 12, 14]. Divers nitrovasodilatateurs peuvent, en cas de déficit de production endogène, suppléer à ce déficit par un relargage de NO et ainsi diminuer ou supprimer l'aggrégation plaquettaire in vitro et in vivo [9].

Malgré beaucoup de discordance quant au rôle du NO au niveau cérébral (concernant la transmission entre synapses et non vasculaires), les auteurs semblent d'accord pour par-

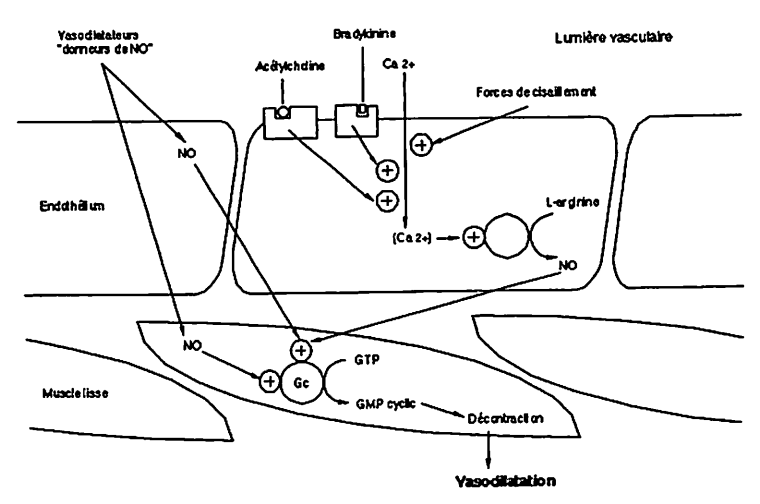


Schéma n° 2: *vue générale des mécanismes connus de la vasodilatation par le NO: Plusieurs mécanismes peuvent déclencher une vasodilatation comme par exemple l'acétylcholine, la bradykinine, une entrée de Ca2+ (qui peut être également provoquée par les forces de cisaillement de la viscosite sanguine sur les paroies du vaisseau c.-à-d. de l'endothélium). L'augmentation de la concentration intracellulaire de Ca2+ (Calcicytie) entraîne une activation d'une NO synthétase constitutionnelle ce qui résulte en une augmentation de la concentration en NO qui va diffuser sur une distance assez restreinte mais suffisamment pour pénétrer dans les cellules musculaires lisses proches (sécrétion paracrine). La guanylatecyclase s'activera pour donner du GMP cyclique, résultant dans un relâchement du tonus musculaire ce qui entraîne une vasodilatation locale. Du point de vue pharmacologique, les «donneurs» de NO intravasculaires provoquent une diffusion de NO sur tout le lit vasculaire, qui passant directement ou par diffusion à travers les cellules endothéliales active également la guanylatecyclase.*

ler de voies de neuro- transmission non-cholinergique non-adrénergique.

Dans certaines maladies dégénératives cérébrales comme la maladie d'Alzheimer, un modèle in vitro a montré que la production de NO par la microglie peut entraîner la dégénérescence neuronale [4].

D'autres niveaux d'action du NO sont: la mutagénicité et la cancérogénicité [16].

Deux publications montrent sur un modèle de Salmonella typhimurium une activité mutagénique importante selon les conditions expérimentales. Les changements de séquences des bases sont de C vers T dans plus de 99% [24]. Ceci survient par une désamination de la cytosine. Les auteurs évoquent l'intervention dans l'incidence de maladies génétiques et néoplasiques liées à des désaminations. Pour antagoniser ces effets, certains anti-oxydants ont été testés. Le ££-carotène, le tocophérol et en moindre mesure le BHT, le diméthyl sulfoxyde et le mannitol, qui bloquent l'effet mutagène. La vit C était inefficace dans cette étude [2].

On fait également état d'une inhibition d'oxydation des LDL induites par le NO. Là encore des antioxydants comme le BHT sont en discussion dans les modèles animaux pour inverser cette inhibition [11, 12].

Dans un modèle expérimental le dysfonctionnement des cellules ££ de l'îlot de Langerhans induit par le NO, fait suite à une application d'interféron 1 ££ [23]. Il existe une forme constitutive de NO-synthase dans les cellules endothéliales, mais les cytokines semblent activer l'expression d'une forme inductible dans ces mêmes cellules endothéliales [5, 22]. Est-ce que les antioxydants pourraient ici aussi aider à limiter les dégâts chez des patients à fort risque (terrain génétique et marqueurs immunologiques d'activité anti-cellule ££)? Quel est le rôle de la nicotinamide récemment utilisée dans des études à large échelle pour induire des rémissions dans le cadre d'un diabète de type I nouvellement diagnostiqué?

Il semblerait que l'insuline elle-même serait capable de faire relarguer du NO dans certains lits vasculaires, comme dans le muscle squelettique, où une vasodilatation s'ensuit [21].

Même le métabolisme osseux est influencé par une molécule à demi-vie extrêmement courte. Le NO inhiberait la résorption osseuse par freinage de l'action des ostéoclastes [7].

Dans des cas de syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) chez l'adulte comme chez le nouveau-né, l'inhalation de NO améliore significativement l'oxygénation artérielle et diminue l'hypertension pulmonaire [1, 25]. Il n'y a pas de recul pour évaluer ces effets bénéfiques et éventuellement néfastes au long cours, mais cela a aidé certains patients à passer un cap dangereux.

Le rôle du NO dans la médecine de la reproduction reste peu défini. Il semble exister une production de NO corrélée au taux d'oestrogènes circulants [18].

L'érection est citée dans la plupart des ouvrages comme NO dépendante mais une explication directe du mécanisme n'est pas connue de façon précise. On suspecte qu'entre la vasodilatation afférente et la vasoconstriction efférente le pH et les potentiels rédox varient et qu'ainsi la même molécule peut avoir 2 fonctions opposées: vasodilatatrice du côté afférent et vasoconstrictrice du côté efférent.

EN CONCLUSION:

Le métabolisme du NO et de ses dérivés réunit l'avantage d'une répartition ubiquitaire a cause d'une production simple avec une biochimie et des effets biologiques du composé libéré très variables dans les limites des conditions physiologiques.

Le mode de transport et l'état rédox déterminent largement la demie vie et la fonction de la molécule ainsi que le type de message transmis. La variabilité du pH selon la localisation de certains vaisseaux sanguins peut expliquer cette diversité.

L'avantage de l'universalité et de la versatilité d'action peut être également un désavantage en pharmacologie.

Les composés producteurs ou inhibiteurs de production de NO devront agir à des endroits très précis dans cette physiologie complexe sans entraîner plus d'effets secondaires d'un côté que d'effets bénéfiques au niveau de la réaction ciblée.

Mes remerciements à Mme Clausse/bibliothécaire pour son support logistique.

RÉFÉRENCES

1. ABMAN SH
Pathogenesis and treatment of neonatal and postnatal pulmonary hypertension.
Curr Opin Pediatr 6: 239-47 (1994)

2. Arroyo PL, Hatch-Pigott V, Mower HF, Cooney RV
Mutagenicity of nitric oxide and its inhibition by antioxidants.
Muta Res 281: 193-202 (1992)

3. Bassenge E
Antiplatelet effects of endothelium-derived relaxing factor and nitric oxide donors.
Eur Heart J 12 suppl. E: 12-5 (1991)

4. Boje KM, Arora PK
Microglial-producted nitric oxide and reactive nitrogen oxides mediate neuronal cell death.
Brain Res 587 250-260 (1992)

5. Corbett JA, Wang JL, Hughes JH, Wolf BA, Sweetland MA, Lancaster JR Jr, Mc Daniel ML
Nitric oxide and cyclic GMP formation induced by interleukin 1 beta in islets of Langerhans. Evidence for an effector role of nitric oxide in islet dysfunction.
Biochem J 287 229-35(1992)

6. Faraci FM, Brian JE Jr.
Nitric oxide and the cerebral circulation.
Stroke 25: 692-703 (1994)

7. Gallop PM, Paz MA, Fluckiger R, Henson E
Is the antioxidant, anti-inflammatory putative new vitamin, POQ involved with nitric oxide in bone metabolism?
Connec Tisue Res 29: 153-61 (1993)

8. Green IC, Cunningham JM, Delaney CA, Elphick MR, Mabley JG, Green MH
Effects of cytokines and nitric oxide donors on insulin secretion, cyclic GMP and DNA damage, relation nitric oxide production.
Biochem Soc Trans 22: 30-7 (1994)

9. Harrison DG, Bates JN
The nitrovasodilators. New ideas about old drugs
Circulation 87: 1461-7 (1993)

10. Hartmann B, Ngezahayo A, Heller B, Jalowy A, Burkart V, Kolb HA, Kolb H
Nitric oxyde toxicity in pancreatic islet cells: role of protein biosynthesis, calcium influx and arachidonic acid metabolism.
Biochem Soc Trans 22: 23-6 (1994)

11. Hogg N, Kalyanaraman B, Joseph J, Struck A, Parthasarathy S
Inhibition of low-density lipoprotein oxidation by nitric oxide. Potential role in atherogenesis.
FEBS 334 :170-4 (1993)

12. Kanner J, Harel S, Granit R
Nitric oxide, an inhibitor of lipid oxidation by lipoxygenase, cyclooxygenase and hemoglobin.
Lipids 27: 46-9 (1992)

13. Lancaster JR Jr. and Hibbs JB Jr.
EPR demonstration of iron-nitrosyl complex formation by cytotoxic activated macrophages
Proc Natl Acad Sci 87: 1223- 7 (1990)

14. Loscalzo J.
Antiplatelet and antithrombotic effects of organic nitrates
Am J Cardiol 70: 18B-22B (1992)

15. Lowenstein CJ, Dinerman JL, Snyder SH
Nitric oxide: a physiologic messenger
Ann Intern Med 120:- 227-37 (1994)

16. Oshima H and Bartsch H
Chronic infections and inflammatory processes as cancer risk factors: possible role of nitric oxide in carcinogenesis.
Mutat Res 305: 253-64 (1994)

17. Rosenblum WI
Endothelium-derived relaxing factor in brain blood vessels is not nitric oxide.
Stroke 23: 1527-32 (1992)

18. Rossellli M, Imthurm B, Macas E, Keller PJ, Dubey RK
Circulating nitrite/nitrate levels increase with follicular development: indirect evidence for estradiol mediated NO release.
Biochem Biophysthe Res Commun 202: 1543-52 (1994)

19. Stamler SJ, Single JD, Loscalzo J
Biochemistry of nitric oxide and its redox-activated forms
Science 258: 1898-1902 (1992)

20. Stamler SJ, Jakari O, Osborne J, Simon ID, Keaney J, Vita J, Singel D, Valeri RC, Loscalzo J

Nitric oxide circulates in mammalian plasma primarily as an S-nitroso adduct of serum albumin

Proc Natl Acad Sci 89: 7674-7 (1992)

21. Steinberg HO, Brechtel G, Johnson A, Fineberg N, Baron AD

Insulin-mediated skeletal muscle vasodilation is nitric oxide dependent. A novel action of insulin to increase nitric oxide release.

J Clin Invest 94: 1172-9 (1994)

22. Suschek C, Fehsel K, Kroncke KD, Sommer A, Kolb-Bachofen V

Primary cultures of rat islet capillary endothelial cells. Constitutive and cytokine-inducible macrophagelike nitric oxide synthases are expressed and activities regulated by glucose concentration.

Am J Pathol 145: 685-95 (1994)

23. Welsh N, Sandler S

Interleukin-1 beta induces nitric oxide production and inhibits the activity of aconitase without decreasing glucose oxidation rates in isolated mouse pancreatic islets.

Biochem Biophys Res Commun 182: 333-40 (1992)

24. Wink DA, Kasprzak SK, Maragos MC, Elespuru KR, Misra M, Dunams MT, Cebula AT, Koch H, Andrews HW, Allen SJ, Keefer KL

DNA desaminating ability and genotoxicity of nitric oxid and its progenitors.

Nature 346: 1001-3 (1991)

25. Zapoi WM, Hurford WE

Inhaled nitric oxyde in adult respiratory distress syndrome and other lung diseases.

New Horiz 1: 638-50 (1993)

LA PHARMACOVIGILANCE

PROFESSEUR R. J. ROYER

DIRECTEUR DU CENTRE RÉGIONAL DE PHARMACOVIGILANCE DE NANCY

1. CONCEPT- STRUCTURES

La «pharmacovigilance», terme adopté par la Communauté européenne, est parfois perçue de façon restrictive comme recouvrant seulement la notification spontanée des effets indésirables médicamenteux. Elle doit s'interpréter, au sens large, comme étant un ensemble de concepts, de méthodes, de moyens techniques, de systèmes utilisés pour identifier, analyser, interpréter, prévenir et comprendre les effets indésirables liés à l'usage des médicaments (EIM).

Plus généralement, la pharmacovigilance est partie intégrante de la pharmacologie clinique et utilise, bien entendu, les techniques de pharmacoépidémiologie.

La pharmacovigilance est aussi vieille que la médecine, puisque la thérapeutique est un compromis entre le risque couru du fait de la maladie et celui lié à l'usage des drogues.

Hippocrate l'a explicitement évoquée, Dorvault en a donné la première définition en 1846 et le premier travail un peu structuré a été lié à l'analyse des morts subites lors de l'anesthésie au chloroforme en 1877.

La pharmacovigilance a été indissociable de l'acte thérapeutique tant que le nombre des produits actifs a été limité et stable et que leur puissance et la complexité de leur mode d'action ont été restreints. Ce n'est plus vrai à notre époque et le choc est venu de la découverte fortuite et trop tardive du pouvoir tératogène d'un psychotrope, la thalidomide.

C'est alors que l'OMS en 1962 a recommandé la création de centres nationaux de pharmacovigilance et a mis en place un centre collaborateur OMS pour la pharmacovigilance qui réunit près de 50 centres nationaux du monde. L'Europe, pour sa part, vient d'adopter son système mis en oeuvre dès le 1er janvier 1995.

Le Grand-Duché du Luxembourg doit participer de façon active à la pharmacovigilance communautaire.

2. LES EFFETS INDÉSIRABLES MÉDICAMENTEUX (EIM)

Lors des essais cliniques destinés à constituer le dossier d'autorisation de mise sur le marché, beaucoup d'EIM ont été détectés et leur profil général a pu être établi. Il existe cependant un nombre limité d'effets peu fréquents mais parfois graves qui peuvent remettre en cause l'intérêt d'un médicament. Isolément, un prescripteur peut ne jamais constater un tel EIM, et fort de son expérience, il aura tendance à le nier. Il doit, pour être informé, utiliser les données d'une compilation collective de la communauté médicale à laquelle il a le devoir éthique de participer. Il constitue ainsi un des maillons d'un système de pharmacovigilance.

Les effets indésirables médicamenteux (EIM) ont été divisés en 2 catégories:

- **LE TYPE A:**

  Les effets sont connus, liés aux propriétés pharmacologiques du médicament mais inhabituels aux doses normales.

  Par exemple:

  * les blocs auriculo-ventriculaires des betabloqueurs,
  * les effets anticholinergiques des anti-dépresseurs,
  * la dépression médullaire provoquée par les anti-cancéreux.

- **LE TYPE B (ou bizarre):**

  Ils sont le plus souvent imprévisibles et provoqués:

  * soit par une réaction immuno allergique,
  * soit par une réaction idiosyncrasique (facteur génétique, terrain, etc).

3. FACTEURS FAVORISANT LES EIM

On a identifié un certain nombre de situations favorisant la survenue des EIM. Elles peuvent être liées:

A. Aux médicaments eux-mêmes

* Les caractéristiques physico-chimiques induisant les paramètres cinétiques et la solubilité ont une certaine influence sur les EIM, les pics de concentration sanguine peuvent être accentués, la diffusion vers certaines cibles favorisée.
* La présence d'excipients et/ou d'impuretés de fabrication sont parfois génératrices de phénomènes immuno-allergiques.
* Une conservation défectueuse ou une utilisation après la date limite peuvent être dangereuses en raison de l'apparition de produits toxiques de dégradation.
* La voie d'administration n'est pas neutre, la voie intraveineuse générant particulièrement des effets aigus brutaux.

B. Aux patients

* L'âge joue un rôle prédisposant important. Les personnes âgées, de plus de 60 ans, sont plus prédisposées à développer des EIM, peut-être en partie à cause d'une insuffisance rénale fonctionnelle dépendant de l'âge. Les nourrissons forment également un groupe à risque.
* Le sexe féminin est plus exposé en raison probablement d'une capacité moindre de métabolisation hépatique des médicaments.
* Le terrain atopique comme l'asthme, l'urticaire, les dermatoses, rend le patient plus à même de développer des EIM sur les organes atteints.
* La génétique avec ses déficits enzymatiques et les métabolismes déviés.
* La pathologie sous-jacente ne reste pas sans influencer la survenue ou l'expression des EIM.

C. A une sensibilité exagérée des récepteurs

Les récepteurs, en particulier neurosensoriels, sont très dépendants de l'environnement et spécialement des substances psychotropes comme l'alcool, le tabac, les médicaments.

L'expression et la gravité des EIM en seront obligatoirement influencées.

4. CONCLUSIONS

La sécurité des médicaments est une exigence de plus en plus impérative. La pharmacovigilance est en expansion à la fois dans les firmes pharmaceutiques et dans les différents pays du monde.

En Europe, elle s'harmonise et se réglemente.

Le Centre de Pharmacovigilance, responsable, accessible facilement par les professionnels de santé, constitue une structure active et efficace.

La notification des effets indésirables médicamenteux doit se développer afin d'assurer aux patients la meilleure sécurité pour les médicaments qui leur sont prescrits ou dispensés.

IMPORTANCE ET INTÉRÊT DE LA PHARMACOVIGILANCE EN PRATIQUE MÉDICALE

PROFESSEUR J. SCHMITT
(Nancy)

INTRODUCTION

Tout d'abord il est une image qui doit dorénavant entrer dans la mémoire vive, permanente, de tout médecin à notre époque:

«nous nous devons de considérer désormais que la thérapeutique et la pharmacovigilance sont comme deux soeurs siamoises, indissociables, inséparables en fait!»

Partant de ce corollaire, la conséquence suivante en découle logiquement:

étant donné que la mission «in fine» du médecin est de **soigner,** si possible de **guérir,** en tout cas de **soulager**, en faisant appel à toutes les ressources de la science médicale, alors chaque fois qu'il aura à manipuler des médicaments, il devra – *ipso facto* – réfléchir aux données pharmacologiques des produits prescrits, à leurs effets primaires et secondaires, aux interférences médicamenteuses.

Bref, **à l'inverse de Monsieur Jourdain,** bourgeois gentilhomme qui faisait de la prose sans le savoir, le médecin, lui, doit faire de la Pharmacovigilance, **mais en le sachant !**

OBJECTIF VISE

Essentiellement, il sera d'expliquer le point de vue d'un «clinicien» en matière de pharmacovigilance, pour inciter le corps médical à la réflexion et pour initier son futur conditionnement à une attitude dogmatique et permanente de **PHARMACOVIGILE.**

Trois parties seront donc développées successivement dans cet exposé.

I. PRATIQUE DE LA PHARMACOVIGILANCE EN MILIEU HOSPITALIER

En fait, elle se positionne sur un double terrain:

Bull. Soc. Sci. Méd.
p.35 - N° 3/1995

- celui de l'observation,
- celui de la prévention.

a) **Terrain de l'observation d'effets indésirables.** Dans la pratique quotidienne de son exercice professionnel, il revient au médecin d'étudier et de suivre la symptomatologie de ses patients sous traitement, de façon à **rechercher systématiquement et à relever tous les effets secondaires notables des médicaments.**

Pourquoi? Il est important, à la fois d'y voir **un intérêt personnel** (celui de se forger sa propre opinion, donc d'enrichir son expérience, et développer sa sensibilisation au problème du maniement des médicaments) et un **intérêt général,** altruiste en quelque sorte, en communiquant ses propres constatations au Centre de pharmacovigilance (enquête, imputation et constitution de bases de données pour des études statistiques sur plusieurs années, ainsi que pour d'éventuelles décisions à l'échelon national du pays.

Quelques réflexions générales constatées trouvent leur place ici. Il faut bien faire attention de distinguer deux situations.

1) **Les effets secondaires** revêtent l'allure d'une véritable pathologie, au point d'être le motif de l'hospitalisation.

Ex. anémie chronique en rapport avec une spoliation sanguine distillante chez un sujet ulcéreux traité par AINS au long cours (il saigne sans s'en rendre réellement compte).

Ici donc, la symptomatologie à l'origine de l'hospitalisation est le résultat de la prescription de tel ou tel médicament (responsable) **antérieurement à l'entrée.** Mais alors,

- soit la relation de cause à effet apparaît évidente d'emblée (et figurera même dans le billet d'admission)
- soit une telle éventualité (accident thérapeutique) est à envisager et doit être recherchée par l'interrogatoire.

Cette enquête est essentielle dans la démarche médicale, sous peine d'erreur de diagnostic.

2) **Les effets secondaires** incriminés sont apparus en cours d'hospitalisation, après une prescription «in situ» qu'il faudra savoir identifier précisément comme cause. En effet, en découleront deux conséquences primordiales:

- l'arrêt immédiat du médicament responsable,
- un traitement symptomatique adéquat, si besoin est.

b) **Terrain de la prévention d'effets indésirables** (incidents, accidents médicamenteux)

Il s'agit de prendre les devants, en prévoyant l'apparition d'un effet néfaste, surtout lors de la prescription d'associations médicamenteuses paraissant recommandables ou étant même impératives.

En effet, tout prescripteur doit systématiquement s'interroger sur une telle possibilité ou probabilité, spécialement devant la simultanéité de prises médicamenteuses (= problème d'interaction, d'interférence).

En cas de doute, le médecin est tenu d'interroger le Centre de pharmacovigilance (qui est précisément là pour ça).

II. PRATIQUE DE LA PHARMACOVIGILANCE EN CLIENTÈLE (EXERCICE LIBÉRAL)

Il est précieux de réfléchir aux différentes situations et positions concrètes suivantes, au nombre de trois.

1) A notre époque, la **«responsabilité professionnelle»** du médecin, et au-delà sa **«responsabilité civile»,** voire **«pénale»** même, sont désormais directement engagées chaque fois qu'il prescrit un traitement médicamenteux.

En effet, non seulement il est tenu, **au plan éthique,** de faire le choix du meilleur traitement, certes; mais, en outre il doit faire en sorte que le malade bénéficie du maximum de garantie de sécurité d'utilisation des médicaments pour échapper à des effets néfastes.

S'il y a manque de précaution ou de discernement dans cette conduite thérapeutique, de ce point de vue maintenant les tribunaux seront enclins à condamner le praticien, sans circonstances atténuantes! **Il faut le savoir !...**

2) Le médecin doit avoir dorénavant un **«réflexe automatique»,** sous la forme d'une autocritique vis-à-vis de chacune de ses prescriptions:

- **y aura-t-il d'éventuels effets secondaires prévisibles?** (la réponse est dans la somme des connaissances acquises et publiées à propos de chaque médicament choisi)
- **si oui,** en ce cas, **comment les éviter ou les neutraliser?** on peut trouver réponse

dans le «Vidal» ou tout autre dictionnaire des médicaments; il est recommandé de poser la question au Centre de Pharmacovigilance.

3) C'est le **devoir de tout médecin consciencieux et conscient des enjeux en cours** que de déclarer tous les effets secondaires dont il est le témoin, de façon à déclencher une enquête du Centre de Pharmacovigilance.

POURQUOI CETTE ATTITUDE ET CETTE PRÉCAUTION?

Pour 4 raisons, en fait:

a) **C'est une faute professionnelle** que de ne pas le faire: en effet, cela revient à cacher des renseignements dignes d'intérêt, à faire une rétention d'informations utiles à connaître, pouvant conduire au besoin à des conséquences d'une grande importance, à commencer par la décision à l'échelon national d'un pays du retrait de certains médicaments jugés dangereux.

b) Il y a là une possibilité de contribuer à faire connaître certains effets indésirables mal cernés, voire inconnus jusqu'alors.

   Explication: l'AMM(*) est délivrée généralement après des études expérimentales animales, puis des essais cliniques chez des volontaires sains et des malades consentants. Ces expérimentations contrôlées portent forcément sur un nombre restreint de cas: quelques centaines, plusieurs milliers parfois. Or, certains effets latéraux ne sont décelés qu'à partir d'une **masse critique** de 10.000 traitements, ou davantage; ils risquent donc de rester inaperçus, par défaut de déclaration.

c) Toute notification d'effets secondaires pourra servir de **«couverture juridique»** au cas où il y aurait ouverture d'une information judiciaire. Sait-on jamais?

d) C'est le lieu de comprendre enfin le pourquoi de **certains essais cliniques de phase IV,** lancés par de grands laboratoires pharmaceutiques qui désirent avoir une photographie plus précise et plus exacte des effets secondaires de certains médicaments sur une grande population de cas traités.

* AMM = Autorisation de mise sur le marché, pour tout médicament

III. POSITION OFFICIELLE ACTUELLE

Dorénavant, la pharmacovigilance a acquis ses «lettres de noblesse», et elle est entrée dans les programmes du cursus de l'enseignement en faculté de médecine. Elle fait également partie intégrante des programmes de FMC.

Quelques exemples vont illustrer ce propos:

- **en amont de l'exercice professionnel,** je citerai
- la sensibilisation de plus en plus poussée à la pharmacovigilance des futurs médecins durant leurs études
- leur vécu de cette pratique quotidienne de la pharmacovigilance sur le terrain, c'est-à-dire lors de stages hospitaliers
- leur entraînement à contacter et questionner le centre de pharmacovigilance
- **en aval des études médicales, j'indiquerai**
- la publication (et la lecture !) des cahiers supplémentaires du Vidal ou autres dictionnaires des médicaments
- la lecture attentive de la fiche signalétique des médicaments, surtout s'agissant des nouveaux médicaments

CONCLUSION

La plongée dans la pratique de la pharmacovigilance doit être, de la part de chaque médecin, une **contribution volontaire.** Mais il faut savoir qu'elle devient **indispensable** si on veut participer à l'élargissement et l'enrichissement du Thésaurus de nos connaissances scientifiques sur les médicaments autorisés.

Dominant le tout, il doit y avoir, venant de chacun, la recherche d'un idéal éthique, celui de viser un **«label de qualité des soins».**

Par rapport à la simple et banale **«bonne pratique médicale»,** qui est la référence de base de tout médecin, il faut – **et de loin** – préférer la **«meilleure pratique médicale possible».**

Tel est le message final de cette réflexion d'ensemble.

TENDINOPATHIES ET FLUOROQUINOLONES: UN PROBLEME DE SANTÉ PUBLIQUE? DE L'INTÉRÊT DES ENQUETES DE PHARMACOVIGILANCE

DR CORINNE PIERFITTE

(Nancy, Centre de Pharmacovigilance de Lorraine)

En 1993 en France, les tendinites et ruptures tendineuses associées à la prise de fluoroquinolones ont fait l'objet de nombreuses mesures préventives définies à la suite des résultats de «l'enquête officielle» de pharmacovigilance ouverte en juin 1992.

OBJECTIFS

Les enquêtes de pharmacovigilance sont réalisées dans la perspective d'éventuelles mesures techniques et administratives destinées à prévenir, réduire, ou supprimer un risque médicamenteux. L'enquête a pour but l'évaluation ou la réévaluation du rapport «bénéfice-risque» du médicament.

PROCÉDURE ET DÉROULEMENT DE L'ENQUETE

La décision de mise en route d'une enquête nationale de pharmacovigilance est prise à la suite «d'une alerte» c'est-à-dire à la suite de la succession ou d'un nombre inhabituel de notifications ou de publications, informant d'un danger possible avec un médicament ou une classe médicamenteuse. L'ouverture de l'enquête est décidée par le directeur général de l'Agence du Médicament ou à la demande de la direction générale de la Santé. Cette enquête peut également faire partie d'une enquête coopérative européenne.

La première étape consiste en la collecte des données. Le responsable du Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) et le responsable de la mise sur le marché du médicament rassemblent toutes les notifications collectées avec le maximum d'informations possible. Chaque observation est validée en commun accord avec le responsable du CRPV et le responsable de la pharmacovigilance de la firme, et ceci avec un total respect de l'anonymat (anonymat sur l'identité du malade, anonymat du médecin prescripteur). Chacun s'efforcera de répondre à une première question: «Le médicament est-il en cause dans les cas rapportés?»

Après le recueil des informations, l'analyse de celles-ci permet de définir un profil particulier de l'effet indésirable, de mettre en évidence si possible des facteurs de risque et de répondre à une deuxième question: «Le médicament est-il capable d'entraîner cet effet, et dans quelles circonstances?». Au plan de la santé publique, cette question est fondamentale en pharmacovigilance car elle permettra de modifier l'information officielle et éventuellement les conditions d'emploi du médicament.

RÉSULTATS: «TENDINOPATHIES ET FLUOROQUINOLONES»

Au total, sur une durée de 18 mois (31 août 1992- 31 décembre 1993), 421 observations de tendinopathies ont été retenues dont:

340 tendinites

81 ruptures tendineuses

pour lesquelles des arguments cliniques et chronologiques permettaient de considérer la relation de causalité comme possible.

L'analyse des données a permis de définir et cerner cet effet indésirable médicamenteux

- l'atteinte est préférentiellement achilléenne et bilatérale dans plus de 50% des cas, ce qui différencie ce type de tendinite iatrogène d'une tendinite commune observée après l'effort. Mais d'autres localisations sont possibles: extenseurs des mains, quadriceps, biceps, coiffe des rotateurs.
- les délais d'apparition sont en moyenne de 10 jours pour une tendinite et plus de 15 jours en moyenne pour une rupture qui n'est précédée d'une tendinite que dans la moitié des cas. A noter que l'incident peut survenir après un jour de traitement seulement, et même après l'arrêt de celui-ci.
- l'évolution est favorable pour plus de 60% des cas. Pour 1/3 des cas l'évolution fut favorable avec un délai de guérison de 2 mois. 10% des patients présentent des séquelles à type de douleurs persistantes à la marche.
- la corticothérapie semble un facteur prédisposant à la survenue de la rupture tendineuse. Ce facteur est retrouvé dans 30% des cas de rupture et seulement dans 10% des cas de tendinite. L'age est aussi un facteur important puisque 70% de la population atteinte a plus de 60 ans.

Les résultats obtenus sont comparables à ceux de la première étude réalisée en 1992. Par contre, la proportion de ruptures tendineuses dans la 2e enquête est nettement plus faible (19% versus 30%). Ceci est logiquement la conséquence des mesures préventives prises en 1992 et largement diffusées au prescripteur, et qui préconisent en plus de l'arrêt du traitement, une mise au repos stricte avec immobilisation des tendons atteints afin de prévenir une éventuelle rupture tendineuse.

CONCLUSIONS

A la suite de l'étude descriptive, on tente d'estimer l'incidence de l'effet indésirable étudié. L'incidence des «notifications» est estimée par rapport au nombre de traitements vendus, exprimé en jours de traitement.

Pour les tendinites, l'incidence est estimée à:

1 cas / 366000 jours de traitement avec des variantes importantes entre les différentes spécialités de la classe. Cette estimation n'est certainement pas le reflet de la réelle fréquence de cet effet indésirable en raison de la sous-notification, des différences dans le mode de recueil des notifications pour les CRPV et les firmes et des incertitudes sur la quantité réelle de médicament consommé, ce qui étant vendu ou prescrit n'étant en rien ce qui est consommé.

Le rapport terminé est présenté aux autorités sanitaires, et le rapporteur peut suggérer ses propositions d'action en matière de prévention, qui peuvent aboutir à des modifications de la monographie du médicament: indications, posologies, précautions d'emploi, effets indésirables, etc... Ces propositions peuvent aussi aboutir, après décision des autorités, au retrait de la molécule si le rapport «bénéfice-risque» n'est pas favorable.

Même si ces études présentent certains biais et n'ont pas la valeur de grandes études épidémiologiques (étude de cohortes, études cas-témoins), elles gardent l'avantage d'être moins coûteuses et de réalisation plus rapide, ce qui permet de fournir au prescripteur et/ou au patient, par l'intermédiaire de la «notice» ou par voie de presse une information rapide et utile. Ces études permettent de prévenir, réduire ou supprimer un risque médicamenteux et s'intègrent ainsi dans une véritable action de santé publique qui est celle de la pharmacovigilance.

LA PRATIQUE DE LA PHARMACOVIGILANCE AU CENTRE RÉGIONAL DE PHARMACOVIGILANCE DE LORRAINE (CRPV)

P. TRECHOT

**pharmacien,
praticien hospitalier,
Centre de pharmacovigilance
de Lorraine, Nancy**

Le CRPV de Nancy a une vocation régionale qui couvre les quatre départements lorrains, à savoir: la Meurthe-et-Moselle, la Moselle, les Vosges, la Meuse.

La pratique de la pharmacovigilance régionale, c'est surtout la communication. Il existe bien évidemment d'autres axes de travail: notification, enregistrement,... mais sans communication il n'y a pas de pharmacovigilance, car elle est l'amorce de tout. Les rôles d'un CRPV sont au niveau de la communication de trois types:

1. le CRPV va être une agence de renseignements uniquement,
2. le CRPV va être une structure d'aide au diagnostic différentiel,

enfin

3. le CRPV va jouer le rôle d'une boîte postale pour la déclaration des effets secondaires des médicaments avec ou sans communication orale préalable.

1) LE CRPV EN TANT QU'AGENCE DE RENSEIGNEMENTS UNIQUEMENT:

Dans ce cas, tout professionnel de santé peut poser des questions au Centre de Pharmacovigilance qui lui répondra d'abord de façon téléphonée puis écrite dans un délai de quelques heures à cinq jours maximum. Si le Centre de Pharmacovigilance ne se sent pas capable de répondre correctement à la question posée, il utilisera tous les moyens possibles pour mettre en contact son correspondant avec une nouvelle structure susceptible de répondre à sa question.

Le Centre de Pharmacovigilance de Nancy est aujourd'hui capable de répondre à différentes questions orientées sur le médicament, en particulier:

a) Recherche d'un ou plusieurs effets secondaires avec un à trois médicaments.

b) Recherche d'un ou plusieurs effets secondaires avec plus de trois médicaments et jusqu'à douze médicaments (moins précise que la précédente).

c) Interactions médicamenteuses.

d) Médicament(s) chez la femme enceinte et allaitante.

e) Autres possibilités thérapeutiques.

f) Tous les effets indésirables d'un médicament.

g) Tous les médicaments entraînant un même effet indésirable.

h) Nature physico-chimique d'un médicament, métabolisme...

Dans ce type de question on est en droit de se demander: pourquoi interroger un CRPV et pas le laboratoire fabricant du médicament? Nous apportons ici une réponse: lorsqu'un tel problème se pose, il est rare qu'il n'y ait qu'un seul médicament incriminable. Ainsi, au lieu d'appeler plusieurs laboratoires fabricants, tout correspondant n'aura qu'à joindre un seul Centre de Pharmacovigilance. Pour une catégorie particulière de médicaments (anti-inflammatoires, classe d'antibiotiques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion) où il y a plusieurs firmes concurrentes, la réponse obtenue sera plus objective et plus synthétique lorsqu'elle provient d'un CRPV.

2) LE CRPV EN TANT QUE STRUCTURE D'AIDE AU DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

Le CRPV s'occupe uniquement de la partie iatrogénique du diagnostic médical différentiel. Exceptionnellement, le choix d'un autre principe actif peut être envisagé lors de la discussion, mais ce choix ne sera de la part du Centre qu'une proposition tenant compte essentiellement des structures chimiques des différentes molécules, en sachant que toute prescription correspond à un acte personnel. Dans ce type de discussion et contrairement au premier cas, le clinicien devra communiquer au CRPV un certain nombre d'informations relatives à ses progrès dans le diagnostic. En retour et en tenant compte de ces informations, le CRPV donnera tous les renseignements en sa possession, là aussi dans un premier temps par une réponse téléphonée et ensuite par une réponse écrite.

A la fin de cette discussion, ou la participation d'un ou de plusieurs médicaments ne sera pas retenue et la relation CRPV avec le professionnel de santé s'arrêtera là, ou la participation d'un ou de plusieurs médicaments sera retenue et le CRPV proposera à son interlocuteur de déclarer l'effet secondaire médicamenteux sur une fiche qu'il lui fera parvenir. Dans ce type de travail bibliographique, le CRPV mettra en oeuvre tous les moyens en sa possession pour trouver les meilleurs renseignements. Ceux-ci seront alors recherchés soit dans la bibliographie du Centre, soit dans la banque de données des Centres Régionaux de Pharmacovigilance, soit dans des banques de données informatisées (Faculté de Médecine et de Pharmacie de Nancy), soit par l'intermédiaire de centres spécialisés (sur l'effet secondaire ou sur la classe médicamenteuse), enfin par l'intermédiaire des correspondants publics ou privés du CRPV.

3) LE CRPV EN TANT QUE BOITE POSTALE POUR DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES

Comme nous l'avons vu précédemment, cette déclaration peut faire suite à une discussion, comme elle peut correspondre à une déclaration spontanée écrite sans aucun dialogue préalable. Même si elle ne constitue pas la partie intellectuellement la plus intéressante, elle n'en reste pas moins indispensable pour permettre la détection d'un signal de suspicion d'effet indésirable.

Conclusion

Ainsi toute réponse d'un CRPV devra:

1. présenter des critères de neutralité, c'est-à-dire donner un avis non partisan basé sur des données scientifiques.
2. être pertinente, cela veut dire que dans le cadre de questions relatives à ses activités, les réponses devront être suffisamment informatives, après avis d'experts si besoin, pour que le correspondant ait à l'époque donnée accès aux meilleurs renseignements possibles. Si tel ne devait pas être le cas, la question serait redistribuée par l'intermédiaire du CRPV à un organisme plus compétent.
3. être d'une densité telle qu'elle correspondra à l'urgence, au type de question, à la qualification du demandeur, enfin à l'origine, la somme et la fiabilité des connaissances acquises sur le sujet.

Finalement,

4. toute réponse effectuée par un CRPV et en l'occurrence celui de Nancy, devra mettre à disposition des personnes et des moyens pour donner des informations neutres, pertinentes et fiables dans une optique de pharmacovigilance.

LA PHARMACOVIGILANCE AU GRAND-DUCHÉ DE LUXEMBOURG ET DANS LA COMMUNAUTÉ EUROPÉENNE EN 1995

PHILIPPE MEYER

administrateur principal, Unité produits pharmaceutiques, Commission européenne.

1. INTRODUCTION

Le 7 décembre 1994, une conférence organisée par les autorités luxembourgeoises en présence du Ministre de la Santé, Monsieur Lahure, révélait les grandes lignes du programme de pharmacovigilance luxembourgeois. Cette pharmacovigilance s'inscrit dans une perspective européenne et le Professeur Royer, qui conçut le programme scientifique de cette conférence, a souhaité donner un éclairage «communautaire» à cette question pour en appréhender tous les aspects.

La pharmacovigilance constitue une démarche médicale et scientifique originale et relativement récente. Le concept de pharmacovigilance établi au plan communautaire se comprend comme un système de recueil d'informations utiles pour la surveillance des effets indésirables des médicaments et l'évaluation scientifique de ces effets en vue d'assister le processus de prise de décision des autorités. Cette définition un peu aride traduit le souci des autorités de ne pas considérer l'autorisation de mise sur le marché d'un médicament comme une fin en soi mais bien comme une étape permettant la commercialisation du médicament à grande échelle, dans les limites de qualité, d'efficacité et de sécurité connues au moment de l'examen de la demande d'autorisation de mise sur le marché (A.M.M.).

La condition du maintien d'une A.M.M. est que le médicament reste sous surveillance. Sous surveillance signifie qu'il appartient au titulaire de l'autorisation de rester attentif aux observations des médecins et des autres professionnels de la santé qui tous ont un rôle à jouer dans la surveillance des médicaments après commercialisation.

Les études cliniques demandées avant la commercialisation d'un médicament ont des limites bien connues maintenant et ne peuvent reproduire toutes les conditions d'utilisation d'un médicament utilisé à grande échelle. Un bon système de pharmaco-

vigilance permet d'une part aux autorités d'accélérer le processus d'autorisation, ce qui se traduit donc par un accès plus rapide aux nouveaux médicaments, et d'autre part donne l'occasion aux médecins de prendre une part active de responsabilité dans la surveillance des médicaments, en particulier des nouveaux médicaments.

Mais connaît-on bien les réactions indésirables à un nouveau médicament, quels sont les groupes de patients à risques, quelles maladies, quels terrains ou quels autres facteurs d'environnement influencent la probabilité de réaction indésirable, quels sont les risques d'interaction, de quelle information doit disposer le patient, de quelle information doit disposer le médecin? Toutes ces questions n'ont pas de réponse complète lorsqu'un médicament arrive sur le marché. Certaines inconnues subsistent parfois longtemps ou apparaissent brutalement en raison de l'évolution de certains facteurs. Chaque prise de médicament – et chaque prescription – comporte un risque thérapeutique qu'il faut d'abord établir, ensuite essayer de circonscrire et de maîtriser.

Faut-il supprimer du marché tous les médicaments présentant des effets indésirables? Faut-il les laisser, accompagnés de listes d'avertissements et d'effets indésirables interminables? Quelles indications, contre indications conserver et quelles précautions d'emploi conseiller? Les réponses apportées par les différents Etats membres divergent souvent. Comment le patient luxembourgeois, souvent polyglotte et ayant accès aux réseaux d'informations de ses voisins, à la croisée de zones d'influence de grands marchés caractérisés par des politiques différentes en matière de médicaments et différentes «écoles», peut-il comprendre que tel médicament interdit dans un pays voisin reste autorisé dans un autre, que les indications, contre indications et effets secondaires ne sont pas les mêmes si le médicament provient d'Allemagne, de France ou de Belgique?

La solution qui doit être apportée à ce type de questions par la Communauté européenne doit être scientifiquement défendable et rester dans des limites financières raisonnables. Cette solution repose en grande partie sur un système d'A.M.M. coordonné au niveau communautaire, doté d'un volet pharmacovigilance bien développé et utilisant des moyens modernes d'échange d'informations entre les autorités.

La base législative de ce système a été adoptée en juillet 1993, la phase de rodage se profile en ce début d'année 1995.

2. UNE APPROCHE EUROPÉENNE EN MATIERE DE SUPERVISION DES MÉDICAMENTS

C'est peu après le drame de la thalidomide, dans les années 60, que la Communauté s'est dotée d'une législation pharmaceutique imposant aux Etats membres de mettre sur pied un système d'autorisation de mise sur le marché. Au cours du temps, un énorme travail d'harmonisation des exigences techniques a été réalisé. Depuis sa création, il y a près de vingt ans, le Comité des Spécialités Pharmaceutiques a fourni un forum permettant aux États membres d'échanger leurs vues et d'accorder leurs positions en matière d'enregistrement. Des procédures communautaires d'enregistrement ont été adoptées, tendant soit à créer une reconnaissance mutuelle des autorisations délivrées par un autre Etat membre, soit une coopération de fait lors de l'évaluation des demandes d'A.M.M. (pour les médicaments de biotechnologie). Ces procédures ont montré que malgré l'harmonisation des critères et des normes, les avis des différentes autorités divergeaient souvent. En particulier, le Luxembourg, pratiquant une réelle reconnaissance des enregistrements accordés par les pays limitrophes, se voit donc toujours confronté à des différences de position de ses voisins sur les mêmes médicaments.

La solution adoptée récemment consiste à créer, au 1er janvier 1995, un nouveau système communautaire d'autorisation de mise sur le marché et de supervision des médicaments ainsi qu'une agence européenne d'évaluation des médicaments, agissant pour le compte de toute la Communauté. En réalité, il est fait appel à l'expertise dont disposent les Etats membres, mais ces experts rapportent directement au Comité des Spécialités Pharmaceutiques de l'Agence européenne. Les avis scientifiques émis par l'Agence sont alors transformés en décisions par la Commission européenne au nom de la Communauté européenne.

Cette agence doit évaluer les médicaments de biotechnologie et les médicaments réellement innovateurs. Cette évaluation unique débouche sur une autorisation valable dans toute la Communauté. Pour les autres médicaments, les autorités nationales doivent reconnaître les autorisations délivrées par un autre Etat membre. En cas de divergence de vues entre Etats membres, un arbitrage est réalisé par l'Agence européenne et rendu contraignant.

Pour les médicaments enregistrés selon cette procédure de «reconnaissance mutuelle», les mesures découlant d'informations

de la pharmacovigilance communautaire sont élaborées par l'Etat membre ayant accordé la première A.M.M. et adoptées par les Etats membres l'ayant reconnue, avec la même possibilité d'arbitrage par l'Agence.

Pour les médicaments autorisés par la Communauté européenne («système centralisé», pour les médicaments de biotechnologie et de haute technologie), les données de pharmacovigilance sont transmises au rapporteur responsable de l'évaluation de ce médicament et les mesures nécessaires sont alors adoptées par le Comité des Spécialités Pharmaceutiques de l'Agence européenne.

Ce système permet, sans centralisation excessive, d'harmoniser les positions des Etats membres, résolvant donc nombre de divergences et répondant aux attentes des professionnels de la santé et des malades en termes de validité, de rapidité et de similitude des décisions. Cet échange de données de pharmacovigilance, servant de base à la prise de décision, ne peut évidemment se concevoir qu'en utilisant les moyens modernes de communication.

a. Un réseau communautaire de télécommunications pour la pharmacovigilance

Les grandes lignes du futur réseau informatique entre les Etats membres, l'Agence européenne et la Commission ont été brossées dans une étude de faisabilité dont les résultats ont été rendus publics il y a peu. Ce réseau comprendra trois grands secteurs: la pharmacovigilance, la collaboration scientifique en matière d'évaluation des dossiers d'A.M.M. et la transparence du marché (données sur les prix, les remboursements, etc.)

Le réseau de pharmacovigilance transmettra les alertes de pharmacovigilance (de même que les alertes en matière de défauts de fabrication). Il transmettra également les rapports de réactions indésirables graves notifiées aux centres de pharmacovigilance par les médecins et les firmes pharmaceutiques; ces notifications seront alors conservées dans une banque de données communautaire. Les données détaillées sur chaque rapport de cas seront conservées par le Centre de pharmacovigilance d'origine.

b. De nouvelles obligations pour les firmes pharmaceutiques

Les titulaires d'autorisation doivent dorénavant disposer d'un responsable de la pharmacovigilance. Ce responsable est l'interlocuteur des autorités en matière de pharmacovigilance et devrait aussi être l'interlocuteur privilégié des professionnels de la santé. Les firmes doivent tenir note de toutes les réactions indésirables qui leur sont communiquées par des professionnels et transmettre immédiatement les rapports de cas de réactions indésirables graves aux autorités compétentes. L'ensemble des réactions doit en outre être communiqué aux autorités sous la forme de «mises à jour de sécurité» des dossiers d'A.M.M. et selon une périodicité préétablie: tous les six mois au début de la commercialisation, puis tous les ans, puis avec le renouvellement quinquennal de l'autorisation. A ce titre, la pharmacovigilance fait réellement partie du dossier de demande et de renouvellement d'autorisation de mise sur le marché. Le responsable de la pharmacovigilance doit être en mesure de mettre en rapport les notifications avec les ventes du médicament en vue d'obtenir des indications sur la fréquence des réactions.

c. De nouvelles obligations pour les Etats membres

Les Etats membres doivent se doter d'un système de pharmacovigilance et encourager les notifications par les professionnels de la santé. Par professionnels de la santé, on entend non seulement les médecins généralistes, spécialistes et hospitaliers, mais également les dentistes, pharmaciens et infirmières qui peuvent apporter des indications fort utiles. Il est cependant souhaitable, le cas échéant, de pouvoir faire appel à un médecin connaissant le patient pour mieux cerner les aspects médicaux de l'observation lorsqu'elle n'est pas faite directement par un médecin.

Les Etats membres doivent communiquer aux autres autorités compétentes et aux firmes pharmaceutiques les réactions indésirables graves qu'ils ont recensées.

C'est en vue de répondre à ces nouvelles dispositions du droit communautaire que le Grand-Duché de Luxembourg met en place un système de pharmacovigilance.

3. UNE SOLUTION TAILLÉE SUR MESURE POUR LE LUXEMBOURG

Il n'y a pas de «masse critique» en dessous de laquelle les informations de pharmacovigilance sont inutiles ou perdues, et la taille du Luxembourg n'est certainement pas une raison pour rester à l'écart du développement de la pharmacovigilance. Mais un centre de pharmacovigilance ne s'improvise pas. Bien que multidisciplinaire, la pharmacovigilance devient une spécialité en soi. Partant de la toxicologie et de la pharmacologie clinique, la pharmacovigi-

lance repose de plus en plus sur des techniques de pharmaco-épidémiologie et de gestion de l'information. De la fonction «enregistrement des rapports de cas de réactions indésirables», le centre de pharmacovigilance devient un centre d'enquêtes et de documentation, répondant aux questions des praticiens qui ne trouvent pas l'information recherchée dans les notices jointes aux médicaments ni dans les livres de référence habituels, ni auprès des firmes pharmaceutiques, et qui ne sont pas équipés pour effectuer ces recherches personnellement.

a. L'activité d'un centre participant à la pharmacovigilance communautaire

En première approche, il s'agit de recenser les réactions indésirables connues et d'identifier les signaux permettant de découvrir de nouvelles réactions. Bien souvent, un signal provient d'un ou de quelques rapporteurs seulement. Il appartient alors au spécialiste en pharmacovigilance de valider cette information, c'est-à-dire d'en vérifier les données objectives par un contact direct avec le rapporteur. Ensuite, il faut évaluer ce signal, le comparer à la littérature, consulter les banques de données, etc.

L'activité de pharmacovigilance ne s'arrête donc pas à l'enregistrement des notifications. Un travail important d'analyse s'impose dès la réception des notifications. Bien sûr, l'expérience du personnel du centre permet de voir rapidement s'il s'agit d'une confirmation de réaction bien connue ou s'il s'agit d'une information originale. Ce «sixième sens», cet éveil du spécialiste en pharmacovigilance recevant une notification ne sera pas remplacé de sitôt par un programme informatique automatisé!

Mais l'hypothèse doit être confirmée et c'est là que la taille de l'échantillon sur lequel se base la recherche prend de l'importance. C'est à ce stade qu'une connexion sera établie avec la base de données de l'Organisation Mondiale de la Santé, avec le futur réseau européen, le titulaire de l'A.M.M. et d'autres fichiers nationaux ou de centres spécialisés.

Après l'évaluation du rapport de cas, le spécialiste en pharmacovigilance doit reprendre contact avec le rapporteur. Assurer un bon retour d'information est un acte capital en pharmacovigilance. Il est en effet impératif que le rapporteur puisse situer son observation et mieux cerner l'imputabilité de la réaction, sa fréquence et sa gravité potentielle, ce qui est en général difficile ou impossible à établir en se basant sur sa propre expérience.

Le centre de pharmacovigilance a aussi un rôle à jouer vis-à-vis des firmes pharmaceutiques, des autorités compétentes et de la communauté médicale. Il lui appartient de déterminer la meilleure approche du problème rencontré: élaboration d'une stratégie (par exemple en matière de schéma thérapeutique) avec la firme responsable, propositions de mesures réglementaires ou publication scientifique. Sur le plan international, les centres de pharmacovigilance européens doivent collaborer avec le programme international de pharmacovigilance de l'Organisation Mondiale de la Santé.

En raison de leur compétence, les centres de pharmacovigilance peuvent souvent apporter des éléments de réponse aux questions que se posent les praticiens confrontés à des situations inattendues en cours de traitement. Cette activité de centre de documentation est particulièrement appréciée des praticiens et les questions posées sont parfois à l'origine de découvertes intéressantes en matière de pharmacovigilance.

b. Une collaboration avec le Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy

La solution adoptée au Luxembourg, consistant à faire appel aux spécialistes de pharmacovigilance du centre de pharmacovigilance de Nancy pour les questions médicales et scientifiques, permet le démarrage immédiat de la pharmacovigilance luxembourgeoise.

Dirigé par le Professeur Royer, qui a été le premier président du groupe de travail pharmacovigilance du Comité des Spécialités Pharmaceutiques créé auprès de la Commission européenne, le centre de pharmacovigilance de Nancy possède une grande expérience sur le plan régional et communautaire. Il participe aux enquêtes de pharmacovigilance réalisées régulièrement en France avant de proposer les mesures appropriées aux autorités.

Le centre de pharmacovigilance de Nancy, proche géographiquement et par sa culture médicale, peut parfaitement jouer ce rôle pour le Luxembourg.

4. CONCLUSION

La pharmacovigilance arrive à maturité en Europe. Elle est intégrée aux systèmes d'A.M.M. et donne aux praticiens une grande responsabilité dans la supervision des médicaments. Elle couvre tout le territoire communautaire, prévoyant des systèmes d'échange d'information performants.

Les rôles sont distribués: les autorités doivent encourager les praticiens à notifier leurs

observations et doivent assurer la transmission des données aux autres partenaires intéressés: les autres Etats membres, l'industrie pharmaceutique et l'Agence européenne. Elles doivent également gérer les données de pharmacovigilance et proposer les mesures nécessaires pour les médicaments dont elles ont évalué la demande d'A.M.M..

Les firmes doivent se choisir un responsable de la pharmacovigilance, enregistrer les rapports de cas dont elles ont connaissance et les transmettre aux intéressés avec la rapidité voulue; elles doivent tenir à jour les données de sécurité de leur dossier d'A.M.M.

L'Agence européenne doit superviser la situation pour les médicaments enregistrés par la Communauté et arbitrer toute divergence des autorités compétentes pour les autres médicaments. Elle doit mettre au point le réseau informatique de transmission de données entre les partenaires du nouveau système d'A.M.M.

Outre la distribution de ces rôles, un mécanisme de prise de décision communautaire est donc établi, permettant la prise de décisions objectives, rapides et identiques dans toute la Communauté.

La collaboration qui s'installe entre les autorités du Grand-Duché de Luxembourg et le Centre de Pharmacovigilance de Nancy concrétise les nouvelles responsabilités des autorités et des praticiens et procure au meilleur coût un système national performant.

Mais ce système ne peut répondre pleinement aux attentes des professionnels de la santé et des «consommateurs», dans ce cas-ci des patients, qu'avec la participation active de tous. A l'évidence, cette participation, nouvelle pour les praticiens luxembourgeois, est appelée à se développer: l'accueil et les informations qu'ils trouveront auprès du centre de pharmacovigilance de Nancy est garant de leur intérêt pour cette nouvelle activité, donc de leur collaboration et du succès du programme.

LIVRE

RÉSUMÉ DU LIVRE «L'AUTISME DE L'ENFANT»

LA THÉRAPIE D'ÉCHANGE ET DE DÉVELOPPEMENT PAR: C. BARTHELEMY, L. HAMEURY, G. LELORD

EXPANSION SCIENTIFIQUE FRANÇAISE PARIS 1995.

A partir de leurs expériences cliniques et scientifiques, dans un centre de soins de jour, l'équipe du professeur G. Lelord du C.H.U. de Tours, décrit, dans cet ouvrage, une méthode thérapeutique permettant d'améliorer les déficiences et de développer les acquisitions d'enfants autistes qu'ils ont d'abord finement décrits et observés.

En effet, l'observation clinique rigoureuse et les données neuro-psycho-physiologiques ont permis de comprendre le syndrome autistique comme une insuffisance précoce du développement du système nerveux central dans ses structures et son fonctionnement de filtrage des informations et de modulations sensorielles, émotionnelles et posturomotrices. Ces troubles sont donc responsables de déficiences observées dans les relations à autrui et d'une utilisation aberrante et inadéquate des fonctions d'adaptation les plus élémentaires à l'environnement: attention, association, intention, imitation, ... Ceci explique le terme de thérapie d'échanges et de développement (T.E.D.) qui est alors proposé à ces enfants.

Celle-ci est construite sur l'analyse, par des grilles d'évaluations qualitative et quantitative, des comportements autistiques ainsi que des déficiences des capacités cognitives, du langage et sociales. Au moyen de consultations individuelles, de groupes ou en famille, le travail thérapeutique consiste alors en: «débrouiller» l'enfant en lui faisant vivre de nouvelles expériences sensorielles, motrices et émotionnelles au travers du jeu, permettant à l'enfant et à ses parents, de retrouver cette «curiosité

physiologique naturelle originelle» présente chez tous les enfants.

De la part des thérapeutes, trois qualités sont absolument indispensables: la sérénité, la disponibilité, la réciprocité. De la part des parents, une adhésion à un projet individualisé et une alliance thérapeutique avec le thérapeute sont nécessaires. Les uns et les autres sont soutenus par une équipe pluridisciplinaire responsable de la cohérence de la prise en charge par le centre de soins de jour. Cette équipe intègre également des thérapeutes d'autres orientations psychothérapeutiques (analytiques), ainsi que des rééducateurs spécialisés en orthophonie et un psychomotricien, qui peuvent également inclure dans leur travail les apports de la T.E.D.

Les auteurs constatent aux moyens de leur méthode d'évaluation que les acquisitions des enfants par la T.E.D. améliorent le contact et la communication, font régresser les bizarreries du comportement et soulagent les souffrances de l'enfant et de sa famille. Les résultats sont parfois spectaculaires, toujours appréciables.

Cet ouvrage, d'accès et de lecture facile, se montre être une bonne synthèse de la compréhension multidimensionnelle de la maladie autistique des enfants. Néanmoins les apports sur les techniques thérapeutiques n'apparaissent que peu originaux, si ce n'est que les auteurs soulignent la nécessité d'évaluation et de rigueur dans tout travail thérapeutique avec les enfants. Les auteurs contribuent certainement à soutenir les parents et les professionnels à affronter l'incompréhension et les difficultés dans la prise en charge que suscitent la rencontre des enfants avec une pathologie autistique.

Dr JF Vervier
Luxembourg